

## 明 細 書

## 骨及び／又は関節疾患関連遺伝子

5      技術分野

本発明は、新規機能として軟骨分化制御作用をもつタンパク質、そのタンパク質をコードする遺伝子及びこれらの遺伝子の取得方法に関する。さらに、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法、並びに治療薬に関する。

10

背景技術

骨及び／又は関節疾患の1つである変形性関節症（OA）は、加齢又は力学的ストレスに伴い、軟骨変性及び骨棘形成を生じ、2次性の滑膜炎を伴う疾患である。リスクファクターとしては、加齢以外に、性別（女性）、肥満、外傷（靱帯や半月板損傷など）が挙げられているが、病因については、不明な点が多い。変形性関節症は、日本国内で年間約90万人もの新たな発症者がいるとの報告もあり（非特許文献1：南江堂：別冊整形外科 42：2-6, (2002)）、今後高齢化が進むに従い、より患者数が増加するものと考えられる。変形性関節症の保存的治療としては、内服薬としては非ステロイド性抗炎症剤が一般的に用いられる。また、関節内注入療法としては、高分子のヒアルロン酸が使用されている。しかしながら、作用機序として、軟骨変性を明確に抑制し、軟骨再生を促進するような薬剤はいまだにない。変形性関節症の病因はいまだ解明されていない部分が多いので、そのような薬剤の開発には、まず、変形性関節症の病態進行に深く関与する遺伝子の同定が必要である。

25      従来、ヒト病態関連遺伝子を取得するためには、主病変部位におけるヒト病態組織とヒト正常組織において発現の差のある遺伝子を、サブトラクション法、DNAマイクロアレイ法、Differential Display法、又はESTの比較などにより取得する方法が従来行われてきた。例えば、骨及び／又は関節疾患の一つである変形

性関節症においては健常人の軟骨と変形性関節症患者の軟骨それぞれの cDNA ライブラリーにおいて 5000 の expressed sequenced tags (ESTs) を比較し、その出現頻度を比較することにより、変形性関節症で発現上昇している EST の同定を試みる実験がなされている (非特許文献 2 : Osteoarthritis and Cartilage (2001)

- 5 9, 641-653)。また、同じく骨及び／又は関節疾患の一つである慢性関節リウマチ患者の滑膜細胞及び軟骨細胞において、PMA、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  処理により変動する遺伝子の検出も行われている (非特許文献 3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997) 94, 2150-2155)。一方、動物病態モデルを用いて、同様に正常組織と病態組織の遺伝子発現を比較することによる病態関連遺伝子の取得も試みられている。
- 10 例えば、コラーゲン惹起関節炎モデル (CIA) における遺伝子変動について DNA マイクロアレイ法で解析し、8734 個の cDNA のうち 330 個が 2 倍以上の誘導を、55 個が 2 倍以上の抑制を示したとの報告がある (非特許文献 4 : Clin Immuno (2002) 105, 155-168)。しかしながら、病態組織においては、正常組織と比べて、非常に数多くの遺伝子発現が変動していることが考えられ、単に病態組織と正常
- 15 組織を比較するだけでは、病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を絞り込むのは、困難と思われる。

病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を、より直接的に同定するために、炎症性サイトカインなどのような病態と深く関与する因子により誘導される遺伝子を DNA マイクロアレイ法により、同定する試みがなされている。例えば、炎症性サ

20 イトカインの 1 つであるインターロイキン-1 を軟骨細胞株に作用させ、その際に誘導されてくる遺伝子を同定する試みがなされている (非特許文献 5 : Arthritis Res (2001) 3, 381-388) しかしながら、炎症性サイトカインも同様に非常に多くの作用を持っているので、この方法だけは、炎症や病態に重要な役割を果たす遺伝子を同定するには、十分な方法とはいえない。

- 25 一方、Runx2/Cbfa1 はポリオーマエンハンサー結合タンパク質 (PEBP2 $\alpha$ A) とも呼ばれるものであり、runt 領域を有する遺伝子ファミリーに属する転写因子の一つである (非特許文献 6 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 6859-6863)。Runx2/Cbfa1 は共役転写因子である Cbfb/PEBP2 $\beta$  とヘテロ 2 量体を形成し、それ

により DNA 結合活性が高められることが *in vitro* で示されている (非特許文献 7 : Virology (1993) 194, 314-331, 非特許文献 8 : Mol. Cell. Biol. (1993) 13, 3324-3339)。Runx2/Cbfa1 のノックアウトマウスは出生直後に呼吸不全で死亡し、骨形成の完全な欠損が起こることが知られ、Runx2/Cbfa1 は骨分化において必須の転写因子であることが明らかとなっている (特許文献 1 : 特開平 10-309 148、非特許文献 9 : Cell (1997) 89, 755-764)。さらに、Runx2/Cbfa1 ノックアウトマウスでは、軟骨細胞の成熟も抑制されており、マウス軟骨細胞株 (ATDC 5) において、前肥大軟骨細胞から肥大軟骨細胞にかけてアイソフォームの 1 つである TypeII Runx2/Cbfa1 の発現が観察されることから、軟骨分化、特に増殖軟骨から肥大化軟骨の段階で重要な役割を果たすことが示されている (非特許文献 10 : J. Biol. Chem. (2000) 275, 8695-8702)。

変形性関節症患者の軟骨においては、X 型コラーゲン、オステオポンチンのような成長軟骨で見られるような軟骨分化マーカーの発現が亢進することが示されており (非特許文献 11 : Arthritis Rheum (1992) 35, 806-811、非特許文献 12 : Matrix Biology (2000) 19, 245-255)、実際に変形性関節症の軟骨において石灰化も観察されている (非特許文献 13 : 金原出版株式会社「骨と軟骨のバイオロジー」(2002 年))。A. Robin Poole は、Arthritis & Rheumatism の論説の中で、変形性関節症の軟骨破壊に伴い、軟骨分化が進み肥大軟骨細胞がみられ、その過程は成長板でみられる内軟骨性骨化と似たプロセスである、と述べている (非特許文献 14 : Arthritis Rheum (2002) 46, 2549-2552)。このような変形性関節症で見られる永久軟骨の成長軟骨化が変形性関節症の病態進行と深い関りがあることが示唆されている (非特許文献 15 : 岩本容泰「軟骨組織形成の制御機構」第 17 回日本骨代謝学会学術賞受賞論文)。

一方 Runx2/Cbfa1 を II 型コラーゲンプロモーターを用いて軟骨特異的に発現させると、変形性関節症で見られるような永久軟骨の成長軟骨化が見られ (非特許文献 16 : J. Cell Biol. (2001) 153, 87-99)、Runx2/Cbfa1 が変形性関節症の病態進行に重要な役割を果たすことが示唆された。しかしながら、Runx2/Cbfa1 は軟骨分化だけでなく、骨分化に対しても大きな作用があり、また免疫系への作

用も示唆されている。したがって、Runx2/Cbfa1 そのものの作用を阻害することによる薬剤の開発は、副作用が懸念される。そこで、Runx2/Cbfa1 により制御される遺伝子を探索し、より病態特異的な作用をもつ遺伝子の探索が考えられる。Runx2/Cbfa1 により制御される遺伝子の 1 つであるコラゲナーゼ-3 (MMP-13) は (非特許文献 17 : Mol. Cell Biol. (1999) 19, 4431-4442)、知られている 3 つのコラゲナーゼの中で最も変形性関節症の軟骨破壊に重要な役割を果たすことが判明している (非特許文献 18 : J. Clin. Invest. (1996) 97, 761-768)。また、コラゲナーゼ-3 の軟骨特異的発現トランスジェニックマウスは変形関節症様の病態を示し、肥大軟骨分化マーカーである X 型コラーゲンの発現も観察されることがわかっている (非特許文献 19 : J. Clin. Invest. (2001) 107, 35-44)。これらの知見は、Runx2/Cbfa1 で誘導又は抑制される遺伝子 (Runx2/Cbfa1 下流遺伝子) の中には、変形性関節症の病態に深く関る遺伝子が存在することを示唆している。しかしながら、これまでに Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子の網羅的な解析は試みられていない。

転写因子に注目し、その転写因子を細胞に強制発現させたときに誘導される遺伝子の解析がなされている。例えば、炎症反応に深く関わる転写因子である NF- $\kappa$ B のサブユニットの 1 つである p65 を強制発現させ、DNA マイクロアレイ解析を行い、誘導又は抑制される遺伝子が同定されている (非特許文献 20 : Am J Physiol Cell Physiol (2002) 283, C58-C65)。この方法は機能のよくわかっている転写因子の関連遺伝子を同定するには効率的な方法であるが、宿主細胞には、もともと内在性の NF- $\kappa$ B があり、それにより NF- $\kappa$ B による恒常的な遺伝子誘導がある。そのため、NF- $\kappa$ B で制御される遺伝子のうち、すべてを感度よく検出するのが困難な可能性がある。これを回避するための方法が必要と考えられるが、これまでにそのような方法は試みられていない。

本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった WISP-2 は、CCN (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/neuroblastoma overexpressed) family に属する Growth Factor である (非特許文献 21 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722)。WISP-2 は Wnt-1 によりその



発現が増強されることが明らかとなっており、また、ヒト大腸癌において、その発現が2～30倍弱くなっていることが明らかとなっている（非特許文献21：Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722）。また、WISP-2 ヒト正常乳上皮細胞に比べ、MCF-7 ヒト乳癌細胞株において、発現が上昇しており、癌細胞の増殖に関与していることが示唆されている（非特許文献22：Biochem. Biophys. Res. Commun. (2001) 282, 421-425）。さらに in situ hybridization により、骨芽細胞及び軟骨細胞に強く発現しており、骨芽細胞の機能の制御因子であることが示唆されている（非特許文献23：J. Biol. Chem. (1999) 274, 17123-17131）。しかしながら、WISP-2 が Runx2/Cbfa1 により制御されているという報告はこれまでにない。

また、同様に本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった Nopp140 は、最初に核局在化シグナル結合タンパク（140kDa）として同定されたものである（非特許文献24：J. Cell Biol. (1990) 111, 2235-2245）。Nopp140 遺伝子のポリペプチドは、699 アミノ酸から成り、分子量は 130～140kd（脱リン酸化で 95kd）である。Nopp140 タンパク質は、高度にリン酸化されるリン酸化タンパク質であり、転写因子の制御等の作用を発揮するにはリン酸化が必要である。また、このタンパク質は GTPase/ATPase ドメインを有する。

Nopp140 は、当初、核からの輸送のためのシャペロンとして機能していると考えられていた（非特許文献25：Cell (1992) 70, 127-138）。しかし、その後の報告では、alpha-1 acid glycoprotein/enhancer-binding protein (AGP/EBP) と特異的に結合することにより、転写活性化因子として機能していることが明らかとなっている（非特許文献26：Mol. Cell. Biol. (1997) 17, 230-239）。Nopp140 タンパク質の作用には、細胞周期の調節（非特許文献27：J Cell Sci. (1995) May;p108）、細胞の生死の調節（非特許文献28：J Cell Sci. (1995) May;108 (Pt 5):p1911-1920）、黄体形成・卵細胞成熟（非特許文献29：J Mol Endocrinol. (2000) Dec;25(3):275-286.）、核内の仁の形成（非特許文献30：Mol. Biol. Cell(2000)11, 567-577）、転写因子の制御（非特許文献31：Mol. Cell. Biol.(1996)16, p4257-4263）、rRNA 合成の制御（非特許文献32：Mol.

Cell. Biol. (1999) 19, p8536-8546)、及びシャペロン活性、肝臓の炎症急性期  
反応で $\alpha 1$ 急性期タンパク質の誘導があり(非特許文献33:Mol. Cell. Biol. (1  
997) 17, p230-239)、ニワトリ神経管形成時に発現が上昇する(非特許文献34:  
Development (2002) 129, p5731-5741)。また、このNopp140タンパク質は、OL  
5 ETF肥満ラットの内臓脂肪で発現が上昇する(非特許文献35:J. Lipid Res. (2  
000) 41: p1615-1622)。Nopp140遺伝子は、Treacher Collins症候群(頭部顔面  
の形成不全)の原因遺伝子TCOF1に構造的に類似している(非特許文献36:Mo  
l Biol Cell. (2000) Sep;11(9):p3061-3071.)。以上のような報告があるが、N  
opp140の軟骨分化での役割については、いまだに明らかになっておらず、Runx2/  
10 Cbfa1により制御されているという報告もない。また、Nopp140と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られていない。

また、同様に本発明でRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとな  
ったTem8は、該Tem8遺伝子によりコードされるポリペプチドが562アミノ酸か  
らなる細胞膜貫通型タンパク質であり、腫瘍に侵入する血管内皮細胞でのマーカ  
15 ーとなる(非特許文献37:Cancer Res. (2001) Sep 15;61(18):p6649-6655)。  
また、Tem8遺伝子によりコードされるポリペプチドはCapillary Morphogenesis  
Proteinと相溶性が高い(非特許文献38:Proc Natl Acad Sci U S A. (2003)  
Apr 29;100(9):5170-5174. Epub 2003 Apr 16.)。

Tem8と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られてい  
20 ない。Tem8タンパク質の作用は、炭素菌毒素の細胞レセプター(ATR1)として知  
られており(非特許文献39:Biochem Pharmacol. (2003) Feb 1;65(3):309-31  
4)、またコラーゲン $\alpha$ IVのC5ドメインと結合することが知られている(非特許  
文献40:Cancer Res. (2004) Feb 1;64(3):p817-820.)。

また、同様に本発明でRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとな  
25 ったGALNT3は、該GALNT3遺伝子によりコードされるポリペプチドが633アミノ  
酸からなり、GalNac糖転移酵素ファミリー内の他の酵素と非常に相溶性が高い  
(非特許文献41:J Biol Chem. (1999) Sep 3;274(36):25362-25370)。

GALNT3と骨及び/又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られて

いない。GALNT3 タンパク質は、ゴルジ体上の膜型酵素であって、GalNAc-糖転移酵素である。膵臓や甲状腺など腺組織での発現が多い。GALNT3 のある種の突然変異遺伝子は家族性腫状石灰症の原因となる（非特許文献 4 2 : Nature Genetics (2004) 36, p579-581)。また、胃癌・膵臓癌などで GALNT3 タンパク質が発現することが知られている（非特許文献 4 3 : Cancer Sci. (2003) Jan;94(1):p32-36）。

また、同様に本発明で Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった HCK は、該 HCK 遺伝子によりコードされるポリペプチドが 526 アミノ酸からなり、Hematopoietic cell kinase であり、血球系細胞で発現することが知られている。また、HCK タンパク質は、Src チロシンキナーゼファミリーに属する（非特許文献 4 4 : Int J Biochem Cell Biol. (1995) Jun;27(6):p551-63.）。SH2/SH3 ドメインを持ちリン酸化によって活性化される。また、塩化水銀でも活性化される（非特許文献 4 5 : Eur. J. Biochem. (2000) Dec;267(24):p7201-8）。

HCK と骨及び／又は関節疾患の関連については、現在までのところ知られていない。HCK タンパク質は、細胞増殖や免疫反応での重要なシグナル伝達因子であって、gp130 (IL-6R や LIFR のシグナル伝達コンポーネント) からのシグナルで活性化される（非特許文献 4 6 : Mol Cell Biol. (2001) Dec;21(23):p8068-81）。HCK タンパク質は、Ras GAP や STAT5 などをリン酸化し、免疫グロブリンレセプターのシグナル伝達にも関与する（非特許文献 4 7 : J Biol Chem. (1995) Jun 16; 270(24):14718-24. ; 非特許文献 4 8 : EMBO J. (2002) Nov 1;21(21):p5766-74）。HCK タンパク質は、LAMA84 細胞において、imatinibmesylate で発現上昇及び／又は活性化される（非特許文献 4 9 : Blood. (2004) Jul 15;104(2):p509-18. Epub 2004 Mar 23）。また、HCK タンパク質は、骨髄腫などを増殖させる（非特許文献 5 0 : Exp Hematol. (1997) Dec;25(13):p1367-77）。

### 発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、骨及び／又は関節疾患の一つである変形性関節症と深い関連性のある転写因子 Runx2/Cbfa1 に着目し、Runx2/Cbfa1 欠損マ

ウス由来初代軟骨細胞又は Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株に Runx2/Cbfa1 を導入することにより、発現が誘導される遺伝子を同定し、新規機能として軟骨分化制御作用を持つ遺伝子を見出し、これらの遺伝子を変形性関節症などの骨及び／又は関節疾患の診断・制御・治療を目的とする手段として使用する  
5 ことである。さらには、該遺伝子がコードするポリペプチド、該ポリペプチドに対する抗体、該遺伝子のトランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物を提供することである。また、他の本発明の課題は、上記のものを利用して、該ポリペプチドの作用若しくは発現を調節する化合物のスクリーニングを行うことであり、さらには、スクリーニングにより選別  
10 される化合物を提供することであり、また、これらを利用した疾病の診断手段、治療薬を提供するものである。

この出願は、前記の課題を解決する第1発明として、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で発現させ、その際発現が誘導又は抑制される遺伝子を、例えばサブトラクション法又はDNAチップ法等により  
15 スクリーニングすることにより、病態関連遺伝子を取得する方法を提供する。好ましくは、Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨細胞で発現させ、その際に発現が誘導される遺伝子を、例えばサブトラクション法又はDNAチップ法等によりスクリーニングすることにより、Runx2/Cbfa1 に関する病態の関連遺伝子を取得する方法を提供する。言い  
20 換えると、この出願は、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞に導入することにより、従来法よりバックグラウンドの低く検出感度の優れた病態関連遺伝子探索方法を提供する。例えば、Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子は、軟骨分化制御関連遺伝子としてスクリーニングすること  
25 ができる。

この出願は、第2発明として、前記第1発明に用いる Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代軟骨細胞又は培養軟骨細胞、及び Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株を提供する。言い換えると、これらの細胞を用いた前記第1発明の

遺伝子取得方法は、転写因子 Cbfa1 が欠失しているため、内在性 Cbfa1 による恒常的な遺伝子誘導がなく、従来法よりバックグラウンドの低く、検出感度に優れた遺伝子誘導及び／又は抑制系を提供する。本発明で好ましく用いることのできる Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株は、RU-1 株及び RU-22 株として独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6）にブタペスト条約の規定下で 2003 年 8 月 5 日付（原寄託）で国際寄託され、それぞれ受託番号 FERM BP-10137（RU-1 株）及び受託番号 FERM BP-10138（RU-22 株）が付与されている。

この出願は、第 3 発明として、前記第 2 発明の細胞又は細胞株を用いて Cbfa1 を強制発現させた際に、発現が誘導される遺伝子のポリヌクレオチドを提供する。これらの遺伝子は PCR 遺伝子増幅モニター法においても Runx2/Cbfa1 による誘導が再確認されており、さらに野生型マウス胎仔骨格と比して Runx2/Cbfa1 欠損マウス胎仔骨格では、発現が抑制されている遺伝子である。具体的には、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有し、Runx2/Cbfa1 の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドを提供する。

好ましくは、II 型コラーゲンプロモーターによる軟骨特異的トランスジェニックマウスにおいて、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 5 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 3 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 1 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 15 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチド、及び、軟骨組織形成抑制作用を有するタンパク質をコードし、配列番号 25 に示される塩基配列を有する遺伝子のポリヌクレオチドを提供する。さらに、配列が新規である、配列番号 9 に示される塩基配列を有する遺伝子をコードするポリヌクレオチドを提供する。

前記の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子はマウス由来であるが、データベースをサーチ

することにより容易に、相当するヒトホモログを同定することが可能であり、これらのヒトホモログが軟骨分化に対し、類似した作用を持つことは容易に類推できる。また、これらの遺伝子の情報からハイブリダイゼーション法により、類似した遺伝子を取得することは容易に可能であり、得られた遺伝子が軟骨に対して

5 類似した機能を持つことは容易に類推できる。従って、配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 に示される塩基配列を有する、上記のマウス由来ポリヌクレオチドに対するヒトホモログポリヌクレオチドもまた提供する。

さらに、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、

10 23、又は 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドのコードするポリペプチドと 65%以上の相同性を有し、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。またさらに、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド又はその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであり、軟骨分化を促進又は

15 抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチドを提供する。

また、上記ポリヌクレオチド又はその相補鎖を含む組換え DNA ベクター、該組換え DNA ベクターを用いて形質転換した形質転換体、該ポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチド（具体的には、配列番号 2、4、6、8、10、12、

20 14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；該アミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド；該アミノ酸配列と少なくとも 65%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペ

25 プチド）、上記ポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するアンチセンスポリヌクレオチド、上記ポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節する RNAi 分子、並びに上記ポリペプチドに対する抗体を提供する。

また、この出願は第4の発明として、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法を提供する。本発明が提供するスクリーニング方法は、上記ポリヌクレオチド (Runx2/Cbfa1 下流遺伝子) 又は該ポリヌクレオチドによりコードされるタンパク質を用いるものであり、該方法により、in vitro  
5 及び in vivo で、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を制御する化合物、及び Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する化合物を取得することができる。

前記方法により軟骨分化抑制を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、該遺伝子のポリヌクレオチド、該遺伝子がコードするポリペプチド、該  
10 遺伝子のポリヌクレオチドを含むベクター、遺伝子発現やタンパク質の作用を活性化する化合物などを用いることにより、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）で見られる軟骨分化亢進に対し、抑制効果が期待でき、治療及び／又は予防効果が期待できる。一方、軟骨分化促進を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、このタンパク質の作用を阻害する化合物、遺伝子発現  
15 を阻害する化合物、抗体、RNAi 分子、アンチセンスポリヌクレオチドなどによって、骨及び／又は関節疾患（好ましくは変形性関節症）の軟骨分化亢進に対し抑制効果が期待でき、治療及び／又は予防効果が期待できる。

また、前記方法によりスクリーニングされた病態関連遺伝子、例えば軟骨分化の抑制又は促進を示すことの明らかになった Runx2/Cbfa1 下流遺伝子について、  
20 該遺伝子のポリヌクレオチド、該遺伝子がコードするポリペプチド、該遺伝子のポリヌクレオチドを含むベクター、遺伝子発現やタンパク質の作用を活性化する化合物などを用いることにより、疾患、好ましくは骨及び／又は関節疾患（例えば変形性関節症）の診断を行うことができる。

さらに、この出願は、第5の発明として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に関連する  
25 トランスジェニック動物、すなわち、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現強度を増強又は低下させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニック動物を提供する。好ましくは II 型コラーゲンプロモーターにより Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を軟骨特異的に発現させたトランスジェニックマウスを提供する。軟骨分化促進作

用を有する Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のトランスジェニックマウスは、変形性関節症に類似した表現型をもつ可能性があり、変形性関節症の有用な病態モデルを提供する。この病態モデルは、医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、さらに病態解明の有用なツールとなる。また、本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のポリヌクレオチド又はその相補鎖を含む DNA ベクター、該 DNA ベクターで形質転換された形質転換体、該ポリヌクレオチドがコードするタンパクそのもの、アンチセンスポリヌクレオチド、RNAi 分子、抗体、又は上記スクリーニング方法により選択された化合物などを投与することによる、骨及び、又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物の製造方法を提供する。

10

### 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株、Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞の形態を示す、光学位相差顕微鏡（100 倍）による写真である。RU-1 及び RU-22 は、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株を示す。

15 図 2 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株（RU-1 及び RU-22）の II 型コラーゲン（A）及び X 型コラーゲン（B）の、PCR 遺伝子増幅モニター法による発現解析結果である。それぞれの細胞株をコンフルエントになるまで培養し、total RNA 抽出を行った。その後、cDNA を合成し、その cDNA を鋳型として、PCR 遺伝子増幅モニター法による発現解析を行った。各サンプルは GAPDH の発現  
20 を同時に測定し、発現量は GAPDH の値を 1000 としたときの相対値として表した。

図 3 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株（RU-1）にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の Cbfa1 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果（A：Cbfa1, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen；B：MMP 13, ALP, BSP）である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2  
25 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

図 4 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株（RU-1）にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HN



OEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso, Osteopontin ; B : IL11, Osteocalcin) である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

- 5 図 5 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の Cbfa1 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果 (A : Cbfa1, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen ; B : MMP 13, ALP, BSP) である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法  
10 により測定した。

- 図 6 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HNOEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso ; B : IL11, Osteocalcin, Osteopontin) である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。  
15

- 図 7 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の Cbfa1 及び軟骨分化関連マーカーの遺伝子発現解析結果 (A : Cbfa1, PTH/PTHrPR, TypeX Collagen ; B :  
20 MMP13, ALP, BSP) である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。

- 図 8 A 及び B は、本発明の Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いて Runx2/Cbfa1 を強制発現した際の軟骨分化関連マーカー及び HNOEL-iso の遺伝子発現解析結果 (A : Ihh, HNOEL-iso ; B : IL11, Osteocalcin, Osteopontin) である。Runx2/Cbfa1 強制発現後 0 日目～15 日目までの、BMP-2 の存在下及び非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR 遺伝子増幅モニター法により測定した。  
25

図 9 は、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損細胞株 (RU-1、RU-22)、及び Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代培養細胞にそれぞれアデノウイルスにより Runx2/Cbfa1 を強制発現誘導し、1 日目に誘導されてくる遺伝子を DNA マイクロアレイにより解析した結果である。

- 5 図 10 は、DNA マイクロアレイ解析において Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR 遺伝子増幅モニター法により Runx2/Cbfa1 による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子 (Cbfa1, Tem8, WISP2) は DNA マイクロアレイにより誘導の確認された細胞株 (RU-1) を用いて、誘導の再確認を行った。
- 10 図 11 は、DNA マイクロアレイ解析において Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR 遺伝子増幅モニター法により Runx2/Cbfa1 による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子 (Cbfa1, kEST, MYB binding protein (p160) 1a, Nopp140) は DNA マイクロアレイにより誘導の確認された細胞株 (RU-22) を用いて、誘導の再確認を行った。
- 15 図 12 A～C は、DNA マイクロアレイ解析において Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR 遺伝子増幅モニター法により Runx2/Cbfa1 による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子は DNA マイクロアレイにより誘導の確認された初代培養細胞を用いて、誘導の再確認を行った。
- 20 図 13 A 及び B は、DNA マイクロアレイ解析において Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型と Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生期骨格での発現解析を行った結果である。野生型マウス (WT) の胎生 13.5 日目、15.5 日目、18.5 日目、Runx2/Cbfa1 欠損マウス (KO) の胎生 18.5 日目の骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成した。その後、それぞれの合成した cDNA を鋳型として、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。(軟骨細胞株)
- 25

図 14 A～C は、DNA マイクロアレイ解析において Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型と Runx2/Cbfa1 欠損マウスの

胎生期骨格での発現解析を行った結果である。野生型マウス (WT) の胎生 13. 5 日目、15. 5 日目、18. 5 日目、Runx2/Cbfa1 欠損マウス (KO) の胎生 18. 5 日目の骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成した。その後、それぞれの合成した cDNA を鋳型として、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。(初代軟骨培養細胞)

図 1 5 は、Wisp2 トランスジェニックマウスの下半身骨格の切片の HE 染色像 (H E) 及び II 型コラーゲン (Col2a1)、PTH レセプター (Pthr1)、X 型コラーゲン (Col10a1)、オステオポンチン (Osteopontin) の in situ hybridization 法による発現解析の結果の像を示す写真である。野生型マウス (Wt) に比較して、Wisp2 トランスジェニックマウス (Wisp2 tg) では、軟骨の分化が遅延していることを示唆している。

図 1 6 A 及び B は、Wisp2 トランスジェニックマウスの下半身骨格の HE 染色像を示す写真である。野生型 (WT ; A) に比較して、Wisp2 トランスジェニックマウス (WISP2 ; B) では、軟骨の分化が遅延していることを示唆している。

図 1 7 A 及び B は、Nopp140 トランスジェニックマウスの外観 (A) 及び脛骨の HE 染色像 (B) を示す写真である。野生型 (Wt) に比較して、Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140 tg) では、軟骨の分化がある特定の段階で促進していることを示唆している。

図 1 8 A 及び B は、Tem8 トランスジェニックマウスの頭部の外観 (A) 及び骨格染色像 (B) を示す写真である。野生型 (Wild type) に比較して、Tem8 トランスジェニックマウス (Tem8) では、軟骨の分化が促進していることを示している。

図 1 9 A は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 14. 5 日目の外観 (A-②)、骨格染色像 (A-①) を示す写真である。

図 1 9 B 及び C は、HE 染色像 (B-①、HE) 及び I 型コラーゲン (B-② : Col1a1)、II 型コラーゲン (B-③ : Col2a1)、X 型コラーゲン (B-④ : Col10a1)、オステオポンチン (B-⑤ : Osteopontin)、インディアンヘッジホッグ (B-⑥ : Ihh)、PTH レセプター (B-⑦ : Pthr1)、Hck (B-⑧)、MMP13 (C-

①)、BSP (C-②)、VEGF (C-③) の in situ hybridization による発現解析の像、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析像 (C-④) を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスは身体が小さく、四肢が太く短く、軟骨組織には分化異常が認められた。

5 図 2 0 は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の HE 染色 (HE)、I 型コラーゲン (Col2a1)、PTH レセプター (PthRP)、X 型コラーゲン (Col10a1) の in situ hybridization による発現解析を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった。

10 図 2 1 A~C は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (A)、骨格染色像 (B)、HE 染色 (C) の結果を示す写真である。HCK トランスジェニックマウスは野生型と比較して、身体が小さく、腹部が突き出ており、四肢が太く短かった (図 2 1 A)。また、鼻と上顎の間が分裂しており、鼻と上顎の融合過程が阻害されていた。骨格染色ではアリザリンレッドで染色される石灰化組織が減少、アルシアンブルーで染色される細胞外マトリックスが増加していることが明らかになった (図 2 1 B)。HE 染色像においてはこのマウスの軟骨細胞は未熟であり、その周辺で間葉系細胞の侵入、増殖が認められた。内軟骨性骨で近位-遠位軸の方向性が失われており、異常な形状を示した。成長版は組織化されておらず、関節は癒合していた (図 2 1 C)。

20 図 2 2 A は、HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (A-①)、骨格染色像 (A-②) を示す写真である。

図 2 2 B 及び C は、HE-Kossa 染色像 (B-①: HE Kossa) 及び I 型コラーゲン (B-②: Col1a1)、II 型コラーゲン (B-③: Col2a1)、X 型コラーゲン (B-④: Col10a1)、オステオポンチン (B-⑤: Osteopontin)、オステオカルシン (B-⑥: Osteocalcin)、PTH レセプター (B-⑦: Pthr1)、インディアンヘッジホッグ (B-⑧: Ihh)、Hck (C-①)、MMP13 (C-②)、BSP (C-③) の in situ hybridization による発現解析像、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析像 (C-④) とサフラニン O 染色によるプロテオグリカンの解析像 (C-⑤)

を示す写真である。Col2a1 を発現する軟骨細胞は減少しており、骨は正常な過程を経ずに間葉系細胞の侵入と増殖を伴って形成されていた。

図 2 3 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウス作製のための遺伝子構築物の構造 (A)、及び GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観を示す写真 (B) である。野生型マウス (wt) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) は身体が小さく、四肢が短く、胸部は小さく、腹部は突き出ている。

図 2 4 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の骨格染色像を示す写真である。野生型マウス (Wild type) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) は胸郭が小さく、内軟骨性骨化による石灰化した骨が顕著に減少していた。

図 2 5 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の HE-Kossa 染色像を示す写真である (図中 B は A の部分的な拡大像)。野生型 (wt) では血管侵入が始まっているが、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) ではそれが遅れており、関節腔の形成も不十分であった。

図 2 6 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の in situ hybridization 法による II 型コラーゲン (Col2a1) の発現解析結果を示す写真である。野生型マウス (Wild type) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では II 型コラーゲンの発現は異常な分布を示した。

図 2 7 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の in situ hybridization 法による X 型コラーゲン (Col10a1) の発現解析結果を示す写真である。X 型コラーゲンの発現は野生型 (wild type)、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) とともに肥大軟骨で認められた。

図 2 8 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨の in situ hybridization 法によるオステオポンチンの発現解析結果を示す写真である。オステオポンチンの発現は野生型 (wild type)、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) とともに肥大軟骨で認められた。

図 2 9 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨

の in situ hybridization 法 (A : mRNA) 及び免疫染色法 (B : protein) によるアグリカンの発現解析結果を示す写真である。アグリカンの mRNA の発現 (A) は野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では若干上昇していたが、タンパクレベル (B : protein) では減少していた。

- 5 図 3 0 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の脛骨のサフラニン O 染色の結果を示す写真である。野生型マウス (wild type) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では染色性が顕著に低下しており、プロテオグリカン含量が顕著に減少していることが明らかとなった。

- 10 図 3 1 A 及び B は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の距骨の PAS 染色の結果を示す写真である (図中の B は A の部分的な拡大像である)。野生型マウス (wt) と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) は染色性が増加しており、ムチン様の糖タンパク質が増加していることが明らかになった。

- 15 図 3 2 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨のフィブロネクチンの免疫染色像を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞間の距離が狭く、細胞外マトリックス量が低下していることが明らかになった。

- 20 図 3 3 A は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨を Brdu ラベルにより軟骨細胞の増殖を解析した結果を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞の増殖が亢進していることが明らかになった。

図 3 3 B は、Brdu 陽性細胞を数を比較したグラフを示す。

- 25 図 3 4 は、GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の脛骨におけるアポトーシスを tunnel 染色により解析した結果を示す写真である。野生型マウス (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨のアポトーシスが亢進していることが明らかになった。

### 発明の実施をするための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。本願は、2003年10月20日に出願された日本国特許出願第2003-359172号の優先権を主張するものであり、上記特許出願の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

5

#### [骨及び／又は関節疾患の定義]

本発明において、骨及び／又は関節疾患とは、骨格を形成する骨及び軟骨の異常を症状の一つとする、全身性若しくは関節に主病変を生じる疾患の総称である。より具体的には、骨分化及び軟骨分化と病変の発症に結びつきが示されていることと定義することもできる。本発明における骨及び／又は関節疾患は、好ましくは軟骨分化関連疾患である。代表的な骨及び／又は関節疾患には、変形性関節症、慢性関節リウマチなどを示すことができる。また、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、Reiter 症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、進行性全身性硬化症、Charcot 関節（神経障害性関節症）、CPPD 結晶沈着症、BCP 結晶沈着症、痛風も、  
10 関節炎を病変の一つとして伴う場合があり、広義の骨及び／又は関節疾患に含まれる。また、骨分化と病変との関連という点から、骨粗鬆症も広義の骨及び／又は関節疾患に含まれる。

変形性関節症は、関節軟骨の変性、磨耗及び軟骨下骨の硬化、増殖性変化を特徴とする疾患であり、2次的な滑膜炎も観察される。変形性関節症は加齢を基盤とした多因子性疾患と考えられており、リスクファクターとしては、加齢以外に性別（女性）、肥満、外傷（靱帯・半月板損傷など）が考えられているが、その病因には不明な点が多い。変形性関節症の関節軟骨においては、正常永久軟骨では見られない肥大軟骨マーカーの発現亢進、石灰化が見られることが知られており、軟骨の肥大化（分化亢進）は変形性関節症の発症に関与していることが示唆  
20 されている。したがって、軟骨分化を制御することにより、変形性関節症の症状を改善できると思われる。

25

#### [Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の定義]

本発明において、Runx2/Cbfa1 によりその発現が誘導される遺伝子を Runx2/Cbfa1 下流遺伝子という。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は特に断らない限り、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有する遺伝子及び配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 に示される塩基配列を有するヒトホモログ遺伝子（ヒトホモログポリヌクレオチド）及び Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子から選択されたいずれか 1 つ又は複数の任意の遺伝子を示す用語として用いられる（表 1）。ここで言う Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子とは、具体的には、マウス・ヒト以外の動物種におけるカウンターパート遺伝子を例示することができる。これらの遺伝子がコードするポリペプチドのアミノ酸配列は、それぞれ配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に示す。これらの遺伝子は、Runx2/Cbfa1 によりその発現が誘導されるため、軟骨分化制御作用を有し、また、軟骨分化制御に関連する疾患又は病態に参与する可能性がある。



表1

## Runx2/Cbfa1 下流遺伝子一覧表

| 配列<br>番号 | マウス遺伝子名   | 配列<br>番号 | ヒトホモログ遺伝子名  |
|----------|---|----------|---|
| 1        | tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)   | 27       | Homo sapiens tumor endothelial marker 8 (TEM8), transcript variant 1                                      |
| 3        | WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2)  | 29       | Homo sapiens WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (WISP2),  |
| 5        | nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (Nolc1) (Nopp140)                                    | 31       | Homo sapiens nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1),  |
| 7        | MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)   | 33       | Homo sapiens MYB binding protein (P160) 1a (MYBBP1A),   |
| 9        | DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (k. EST)                             | 35       | Homo sapiens hypothetical protein FLJ20303  |
| 11       | RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog)  | 37       | Homo sapiens HNOEL-iso protein (HNOEL-iso),   |
| 13       | BRP39   | 39       | YKL40(gp39) Homo sapiens chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)                                   |
| 15       | hemopoietic cell kinase (HCK)   | 41       | hemopoietic cell kinase (HCK)   |
| 17       | lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)  | 43       | lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)  |
| 19       | protein tyrosine phosphatase, receptor-type, F interacting protein, binding protein 2 (PPFIBP2) | 45       | PTPRF interacting protein (PPFIBP2) (liprin beta 2)   |
| 21       | WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (Wisp1)  | 47       | WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1),   |
| 23       | placental growth factor (PIGF)  | 49       | placental growth factor, vascular endothelial growth factor-related protein (PGF)                         |
| 25       | UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase 3 (GALNT3)   | 51       | UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GalNAc-T3) (GALNT3), |

## [骨及び／又は関節疾患関連遺伝子]

本発明は、骨及び／又は関節疾患関連遺伝子のポリヌクレオチドに関する。好ましくは、Runx2/Cbfa1 により誘導され、なおかつ、軟骨分化に対して促進又は抑制作用を示す遺伝子のポリヌクレオチドに関する。特に好ましくは、前記のこと

5 に加え、変形性関節炎に関連する遺伝子のポリヌクレオチドに関する。すなわち、前記の遺伝子は Runx2/Cbfa1 の欠損したマウス由来初代軟骨細胞又は Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株に Runx2/Cbfa1 を導入した際に、発現が誘導又は抑制される遺伝子を、例えばサブトラクション法、DNA マイクロアレイ (DNA チップ) を用いてスクリーニングすることにより同定することができる。

10 Runx2/Cbfa1 の欠損したマウス由来の初代軟骨細胞及び Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損軟骨細胞株の調製については、[細胞・細胞株]の項に記載されており、また、これらの細胞に Runx2/Cbfa1 を導入する方法は当業者に公知の遺伝子組換え手法 (形質転換法) を用いることができる。より具体的な手順の例を実施例 2 に記載する。

15 前記により同定された Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子のポリヌクレオチド (表 1 の左欄) はマウス由来であるが、公共のデータベースを調査することにより、容易にヒトホモログを特定することができる。公共のデータベース (例えば GeneBank) を調査することにより特定されたヒトホモログの塩基配列を配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、

20 又は 51 に示す (表 1 の右欄)。また、ヒトホモログは公共のデータベースを相同性検索することにより、特定することもできる。その場合は、上記遺伝子によりコードされるポリペプチドと少なくとも 60%以上、好ましくは少なくとも 65%以上の相同性を有するタンパク質をコードする遺伝子の中から、最も相同性の高いタンパク質をコードする遺伝子を選別することにより、特定することができる。

25 タンパク質の相同性検索は当業者に公知であり、例えば公知のタンパク質相同性検索プログラム BLAST (Altschul S.F. ら (1990) Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215:403-410 ; Karlin S., and Altschul S.F. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268) などを利用して容易に相同性を求める

ことができる。

さらに、実験的には、前記の Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子をコードするポリヌクレオチド若しくはその相補鎖をプローブとして、ストリンジেন্টな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを得ることにより、例えばヒトにおいて、マウス由来の遺伝子と相同性が高く、機能的にも同等である遺伝子を特定することができる。このようにして得られたヒトホモログが、軟骨分化に対し、同等の機能を保持することは容易に類推できる。本発明における「ストリンジেন্টな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド」は、例えば、Molecular Cloning 第2版 (J. Sambrook et al. (1989)) に記載の方法により得ることができる。ここで、「ストリンジেন্টな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5% SDS 及び 50%ホルムアミドの溶液中で 42℃にて加温した後、0.1×SSC、0.5% SDS の溶液中で 68℃にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションのシグナルが観察されることを表す。

以上のようにして得られるポリヌクレオチドが、実際に軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするか否かは、例えば実施例 8 及び 9 に示す手法を用いて、当該ポリヌクレオチドを発現させた場合に軟骨分化を促進又は抑制するか否かを試験することにより確認することができる。

Runx2/Cbfa1 により発現が誘導され、かつ PCR 遺伝子増幅モニター法で再現性が確認され、さらに、野生型マウス胎仔骨格に比べて Runx2/Cbfa1 欠損マウス骨格において発現の抑制されている遺伝子をコードするポリヌクレオチドのうち、配列番号 9 に示される塩基配列を有する新規遺伝子をコードするポリヌクレオチドがある。この遺伝子は、解析に用いた DNA マイクロアレイにおいて、ガラス上にスポットされた配列の元となる配列は、公共のデータベース上に存在するが、遺伝子の一部分の配列のみが示されているにすぎない。本発明においては、その配列を元に RACE 法により新規遺伝子の全長配列を同定したものである。解析に用いた DNA マイクロアレイには、このような部分配列のみが知られた遺伝子が数多くスポットされており、これらはいずれも RACE 法により全長配列を決めることができる。したがって、この方法を用いて、Runx2/Cbfa1 により発現が誘導又は抑

制されている EST が同定でき、さらに RACE 法により全長遺伝子を解析することにより、新規遺伝子を同定することができる。このように同定された遺伝子も、他の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同様に、Runx2/Cbfa1 により制御され、好ましくは軟骨分化を制御する作用を持ち、さらに好ましくは骨及び／又は関節疾患、例えば変形性関節炎に関連する遺伝子である可能性がある。

また、配列番号 3 及び 15 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨分化抑制作用を有し、一方、配列番号 5 及び 1 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨分化促進作用を有する。さらに配列番号 25 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドは軟骨組織の形成を抑制する作用を有する。

本発明の遺伝子のポリヌクレオチドの塩基配列は、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、又は 51 で示されるものである。さらに、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、若しくは 51 で示される DNA 配列又は公共のデータベースに記載の塩基配列において 1 ないし数個の DNA の欠失、置換、付加などの変異あるいは誘発変異を有する DNA 配列であってもよい。DNA の欠失、置換、付加あるいは挿入の手段自体は公知であり、エキソヌクレアーゼを用いた欠失変異体の作製法、部位特異的突然変異誘発法などが挙げられる。

また、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、遺伝子によっては、異なるスプライシング部位による複数のアイソフォームが存在することがある。これらのアイソフォームは互いに機能的に類似することは容易に類推することができ、本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に含まれるものである。

#### [一部の塩基配列からの全長の塩基配列のクローニング]

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一部の塩基配列が明らかであれば、当業者はこれらの部分塩基配列情報に基づいて、該遺伝子の全長配列を明らかにすることができる。全長塩基配列は、例えば in silico クローニングによって取得することがで

- きる。すなわち、公共データベースに集積されている膨大な EST 情報を対象として、該遺伝子の一部を構成する EST の塩基配列（クエリー配列）を照合する。照合の結果に基づいて、クエリー配列と一定の長さに渡って塩基配列が一致するほかの EST 情報を取得する。得られたほかの EST 情報を新たなクエリー配列として、
- 5 さらに他の EST 情報の取得を繰り返す。この操作の繰り返しによって、部分的な塩基配列を共有する複数の EST のセットを得ることができる。EST のセットはクラスターと呼ばれる。クラスターを構成する EST の塩基配列を重ね合わせて一つの塩基配列に統合することにより、目的とする遺伝子の塩基配列を明らかにすることができる。
- 10 さらに当業者は、*in silico* クローニングによって決定された塩基配列に基づいて、PCR 用のプライマーをデザインすることができる。このプライマーを使った RT-PCR によって、設計どおりの長さを有する遺伝子断片が増幅されることを確認すれば、決定された塩基配列からなる遺伝子が実際に存在することを裏付けることができる。
- 15 あるいは、ノーザンブロッティングによって、*in silico* クローニングの結果を評価することもできる。決定された塩基配列情報に基づいてデザインされたプローブを使ってノーザンブロッティングを行う。その結果、上記塩基配列情報と一致するバンドが検出できれば、決定された塩基配列を有する遺伝子の存在を確認することができる。
- 20 *in silico* クローニングの他、実験的に目的とする遺伝子を単離することもできる。まず、EST として登録されている塩基配列情報を与えた cDNA クローンを入手し、そのクローンが有する cDNA の塩基配列の全てを決定する。その結果、cDNA の全長配列を明らかにできる可能性がある。少なくとも、より長い塩基配列を明らかにすることができる。当該クローンが有する cDNA の長さは、ベクターの構造が明らかであれば、あらかじめ実験的に確認することもできる。
- 25 また、EST の塩基配列情報を与えたクローンが手元に無くとも、部分塩基配列に基づいて、当該遺伝子の塩基配列が未知の部分を取得する方法は公知である。たとえば、EST をプローブとして、cDNA ライブラリーをスクリーニングすること

により、より長い塩基配列を明らかにできる場合がある。cDNA ライブラリーとしては、全長 cDNA を多く含むライブラリーを用いれば、容易に全長 cDNA クローンを単離することができる。例えば、オリゴキャップ法の原理に基づいて合成された cDNA ライブラリーは、全長 cDNA を多く含むとされている。

- 5      さらに、部分的な塩基配列情報に基づいて、遺伝子の塩基配列が未知の領域を合成するための手法が公知である。たとえば RACE 法は、未知塩基配列を含む遺伝子の単離のための代表的な手法である。RACE 法においては、cDNA の末端に人為的にオリゴヌクレオチドリンカーが連結される。このオリゴヌクレオチドリンカーの塩基配列は予め既知のものである。したがって、EST として既に塩基配列が明  
10      らかな領域と、オリゴヌクレオチドリンカーの塩基配列情報に基づいて、PCR 用のプライマーをデザインすることができる。こうしてデザインされたプライマーを使った PCR によって、塩基配列が未知の領域が特異的に合成される。

- RACE 法、cDNA ライブラリークローニング、公共のデータベースを用いた in si  
lico クローニングなどにより、全長配列情報が取得できれば、当業者は全長配列  
15      情報に基づいて、合成 DNA を作成し、さらにその合成 DNA を結合することにより、全長配列を含むポリヌクレオチドの取得が可能である。合成 DNA を用いた方法では、任意の場所に突然変異を導入することができ、軟骨分化に対する機能を保持したままで、1～数個のアミノ酸の置換、欠失、付加を伴う改変体を作製することが  
20      できる。また、このようにして得られたポリヌクレオチドは、他の手法で得られた同じ配列を含むポリヌクレオチドと同等の機能を有し、同様に用いることができる。

#### [遺伝子の多型について]

- なお、一般に高等動物の遺伝子は、高い頻度で多型を伴う。またスプライシング  
25      の過程で相互に異なるアミノ酸配列からなるアイソフォームを生じる分子も多く存在する。多型やアイソフォームによって塩基配列が異なる遺伝子であっても、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同様の活性を持つ遺伝子は、いずれも本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に含まれる。

## [他種におけるホモログについて]

本発明において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、マウス・ヒトホモログに限らず、他動物種におけるカウンターパートも含む。従って、マウス・ヒト以外の種における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子とは、特に断らないときには、その種に固有の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のホモログ、あるいはその個体に導入されている外来性の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を言う。

本発明においてマウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のホモログとは、マウス当該遺伝子をプローブとしてストリンジेंटな条件下でハイブリダイズすることができ、かつマウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同等の機能を有する、マウス以外の種に由来する遺伝子を言う。「ストリンジेंटな条件下」とは、例えば、6×SSC、0.5%SDS 及び 50%ホルムアミドの溶液中で 42℃にて加温した後、0.1×SSC、0.5%SDS の溶液中で 68℃にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションのシグナルが観察されることを表す。ストリンジエンシーを大きく左右するハイブリダイゼーションや洗浄の温度条件は、融解温度 (T<sub>m</sub>) に応じて調整することができる。T<sub>m</sub> はハイブリダイズする塩基対に占める構成塩基の割合、ハイブリダイゼーション溶液組成 (塩濃度、ホルムアミドやドデシル硫酸ナトリウム濃度) によって変動する。従って、当業者であればこれらの条件を考慮して同等のストリンジエンシーを与える条件を実験又は経験的に設定することができる。ここで、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と同等の機能を有する遺伝子とは、マウス又は他の種の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってその発現が抑制又は促進され、マウス Runx2/Cbfa1 遺伝子によりコードされるタンパク質と同一又は類似の活性又は機能を有するタンパク質をコードする遺伝子を意味する。

マウス Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のヒトホモログ遺伝子を、公共のデータベースで調べたところ、タンパク質のアミノ酸配列レベルの相同性が 65%以上の値を示すヒトホモログを特定することができた。したがって、マウスの配列から、ヒト以外の動物種のホモログを公共のデータベースから探す場合にも、アミノ酸配列レベルで 65%以上の相同性を有していれば、機能的に類似したカウンターパート

である可能性がある。

[プライマー・プローブ]

プライマー又はプローブには、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の塩基配列の全部若しくは一部からなるポリヌクレオチド、又はその相補鎖に相補的な少なくとも 15  
5 ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを利用することができる。ここで「相補鎖」とは、A:T (RNA の場合は U)、G:C の塩基対からなる 2 本鎖 DNA の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも 15 個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも 70%、好ましくは  
10 は少なくとも 80%、より好ましくは 90%、さらに好ましくは 95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。塩基配列の相同性は、BLAST 等のアルゴリズムにより、決定することができる。

このようなポリヌクレオチドは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を検出するためのプローブとして、又は Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を増幅するためのプライマーとして  
15 利用することができる。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp~100bp、好ましくは 15bp~35bp の鎖長を有する。また、プローブとして用いる場合には、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子（又はその相補鎖）の少なくとも一部若しくは全部の配列を有し、少なくとも 15bp の鎖長の DNA が用いられる。プライマーとして用いる  
場合、3' 側の領域は相補的である必要があるが、5' 側には制限酵素認識配列や  
20 タグなどを付加することができる。

なお、本発明における「ポリヌクレオチド」は、DNA 又は RNA であることができる。これらポリヌクレオチドは、合成されたものでも天然のものでもよい。又はイブリダイゼーションに用いるプローブ DNA は、通常、標識したものが用いられる。標識方法としては、例えば次のような方法を示すことができる。

- 25
- 1) DNA ポリメラーゼ I を用いるニックトランスレーションによる標識
  - 2) ポリヌクレオチドキナーゼを用いる末端標識
  - 3) クレノーフラグメントによるフィルイン末端標識 (Berger SL, Kimmel AR. (1987) Guide to Molecular Cloning Techniques, Method in Enzymology, Acad



emic Press; Hames BD, Higgins SJ (1985) Genes Probes: A Practical Approach. IRL Press; Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. (1989) Molecular Cloning: a laboratory Manual, 2<sup>nd</sup> Edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press)

4) RNA ポリメラーゼを用いる転写による標識 (Melton DA, Krieg PA, Rebagkati MR, Maniatis T, Zinn K, Green MR. Nucleic Acid Res. (1984) 12, 7035-7056)

5) 放射性同位体を用いない修飾ヌクレオチドを DNA に取り込ませる方法 (Kricka LJ. (1992) Nonisotropic DNA Probing Techniques. Academic Press)

尚、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのうち重合度が比較的低いものを意味し、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドに含まれる。

#### [遺伝子探索手法]

本発明は、病態に関連のある転写因子を該転写因子の欠損した細胞へ導入し、該転写因子を発現させることによる病態関連遺伝子の探索手法に関する。さらに好ましくは、Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 の欠損した初代軟骨細胞又は軟骨細胞株に導入し、該転写因子を発現させることによる遺伝子の探索手法に関する。この方法により内在性の遺伝子による恒常的な遺伝子発現がなく、バックグラウンドが非常に低く抑えられた、遺伝子探索手法が提供され、従来検出できなかった遺伝子を検出できる可能性がある。病態に関連のある転写因子とは、例えば NF- $\kappa$ B のような炎症反応に関与するものが挙げられる。病態に関連のある転写因子とは、病態において、誘導されるものでも抑制されるものでもよく、病態進行に従って、誘導されている転写因子でもよい。

転写因子の欠損した細胞は、既に確立されている細胞系を用いることもできるし、又は、該転写因子の遺伝子情報に基づいて遺伝子工学的手法により作製することも可能である。あるいは、種々の化学処理により、転写因子の欠損した細胞を得ることができる場合もある。

転写因子の細胞への導入は、当業者に公知の形質転換法を用いて行うことができる。転写因子を細胞へ導入し、その発現を確認した後、サブトラクション法、D

NA チップなどを利用して、その発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングする。

#### [細胞・細胞株]

- 5      本発明は、前記の遺伝子探索手法に用いることのできる Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代培養軟骨細胞又は培養軟骨細胞、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株に関する。Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代培養軟骨細胞は、Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生 18.5 日目の骨格をトリプシン処理及びコラゲナーゼ処理することにより、得られる初代軟骨細胞である。また、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株は、Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウスの胎生 18.5 日目の骨格をトリプシン処理及びコラゲナーゼ処理し、さらにクローニングを 3 若しくは 4 回繰り返すことにより、樹立された細胞株である。前記の初代軟骨細胞及び軟骨細胞株の樹立の方法は、それ自体公知であり、自体公知の他の方法に従って採取してもよい。
- 15      Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株の好ましい例として、限定するものではないが、RU-1 株及び RU-22 株が挙げられる。これらの RU-1 株及び RU-22 株は、独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター（茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6）にブタペスト条約の規定下で 2003 年 8 月 5 日付（原寄託）で国際寄託され、それぞれ受託番号 FERM BP-10137（RU-1 株）及び受託番号 FERM BP-10138（RU-22 株）が付与されている。
- 20

#### [ポリペプチド]

- 本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のポリペプチドは、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は 52 に記載のものを含む。また、公共のデータベースで調べることにより、ポリペプチドの配列を調べることができる。公共のデータベースに登録のないものに関しては、Open Reading Frame 検索により、塩基配列から容易に類推できる。さらに、配列番号
- 25

2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は52のポリペプチドか公共のデータベースに登録のポリペプチドであっても、新たに Open Reading Frame が見つかった場合には、そのポリペプチドであってもよい。また、これらのポリペプチドは、1若しくは数個のアミノ酸の置換、欠失、付加、そのアミノ基若しくはカルボキシル基などの修飾など、機能（すなわち軟骨分化を促進又は抑制する作用）の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。さらに、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、又は52に示されるアミノ酸配列と少なくとも65%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、その機能（すなわち軟骨分化を促進又は抑制する作用）の著しい変更を伴わないものも本発明のポリペプチドに含まれる。

また、別の例として、本発明で Runx2、Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された HCK などのコードするポリペプチドについては、市販のタンパク質（ポリペプチド）として入手することも可能である（インビトロジェン社、Cat. no. P2908 等）。またさらに別の例としては本発明で Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された GALNT3 などのコードするポリペプチドは、公知の方法によって精製を行うことで得ることも可能である（J Biol Chem. 1997 Sep 19;272(38):23503-14.）。

本発明のポリペプチドは、それ自体で、それら自体の生体内での機能（例えば、軟骨の分化、変形性関節炎の発症）を調節するための医薬組成物に使用できる。また、本発明のポリペプチドは、それらの機能を調節し得る化合物、例えば、阻害剤、拮抗剤、賦活剤などを得るためのスクリーニングや、それらに対する抗体の取得に用いることができる。さらに、本発明のポリペプチドは、試薬としても使用可能である。

#### [組換えベクター]

本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子をコードするポリペプチドを適当なベクター

DNA に組み込むことにより、組換えベクターを得ることができる。ベクターDNA としては、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外の DNA が一部欠落しているものでもよい。例えば、ColE1 から派生するベクター、ラムダファージから派生するベクターがある。前記ベクターDNA に本発明の DNA を

5 組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択、処理して DNA を特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いる DNA と混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。

### [形質転換体]

- 10 本発明からなるポリペプチド及びその由来物は、無細胞タンパク質発現系、大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、動物細胞などの公知の宿主を利用した遺伝子組換え技術によって、本発明の新規ポリペプチド及びその由来物を提供可能である。形質転換は、公知の手段を応用することができ、例えば、レプリコンとして、プラスミド、染色体、ウイルス等を利用して宿主の形質転換を行う。より好ましい
- 15 系としては、遺伝子の安定性を考慮するならば、染色体内へのインテグレート法が挙げられるが、簡便には核外遺伝子を用いた自律複製系を利用する。ベクターは、宿主の種類により選択され、発現目的遺伝子配列とその複製そして制御に関する情報を担持した遺伝子配列とを構成要素とする。構成要素は宿主の種類、すなわち原核細胞又は真核細胞に応じて選択し、プロモーター、リボソーム結合部
- 20 位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサー等を自体公知の方法によって組み合わせて使用する。

形質転換体は、自体公知の各々の宿主の培養条件に最適な条件を選択して培養することにより、本発明のポリペプチドの製造に用いることができる。培養は、発現産生される新規ポリペプチドの生理活性を指標に行ってもよいが、培地中の

25 形質転換体量を指標にして継代培養又はバッチによって行う。

### [抗体]

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質に対する抗体は、骨及び／又

は関節疾患の診断・治療に用いることができる。例えば、診断においては、各 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に結合する抗体を利用したウェスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA 法などを利用することができる。また治療においては、当該遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する抗体により行うことができる。

5      上記で用いる抗体は、当業者に周知の技法を用いて得ることができる。本発明に用いる抗体は、ポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体(Milstein C ら, Nature. (1983) 305, 537-540)であることができる。例えば、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に対するポリクローナル抗体は、下流遺伝子によりコードされるポリペプチド又はペプチドを抗原として用いて感作した哺乳動物から血清を採取することにより得ることができる。また、下流遺伝子によりコードされるポリペプチド又はペプチドを抗原として用いて感作した哺乳動物から免疫細胞を取り出して骨髓腫細胞などと細胞融合させることによりハイブリドーマを作製し、そのハイブリドーマをクローニングした後、その培養物から抗体を回収しモノクローナル抗体とすることも可能である。

15      また、このような抗体の具体的な例としては、たとえば本発明で Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された HCK や Tem8 などのコードするタンパク質については、BD Biosciences 社、Cat. No. 610277 (抗 HCK 抗体) や abcam 社、Cat. No. 200C1339 (抗 Tem8 抗体) などの市販の抗体を入手することも可能である。また抗 Nopp140 等については公知の文献 (Mol Cell Biol. 1997 Jan;17(1):230-9.)

20      に記載の抗体を用いることや、同様の方法で抗体を作製することが可能である。

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の検出には、これらの抗体を適宜標識してやればよい。また、この抗体を標識せずに、該抗体に特異的に結合する物質、例えば、プロテイン A やプロテイン G を標識して間接的に検出することもできる。具体的な検出方法としては、例えば ELISA 法を挙げることができる。

25      抗原に用いるタンパク質若しくはその部分ペプチドは、例えば Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくはその一部を発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して、形質転換体を作製し、該形質転換体を培養して組換えタンパク質を発現させ、発現させた組換えタンパク質を培養体又は培養上清から精製することによ

り得ることができる。あるいは、該遺伝子によってコードされるアミノ酸配列、あるいは全長 cDNA によってコードされるアミノ酸配列の部分アミノ酸配列からなるオリゴペプチドを化学的に合成し、免疫原として用いることもできる。免疫する動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ、ハムスターなどが用

5 いられる。

### [アンチセンス]

遺伝子の全長配列情報が明らかであれば、当業者は遺伝子の機能を阻害するアンチセンスオリゴ（ポリヌクレオチド）の設計が可能である。また、遺伝子の部分配列のみの情報であっても、アンチセンスオリゴの設計は可能である。たとえば、本発明で軟骨分化に対して促進的に作用することが明らかになったマウス Nopp140 においては、その開始コドン付近の配列 5' - CGG AGC ATG GCG GAT ACC G GC TTG CGC CGC GTG -3'（配列番号 1 1 1）より、アンチセンスオリゴの候補配列である 5' -GCG CAA GCC GGT ATC CGC CAT - 3'（配列番号 1 1 2）などのアンチセンスオリゴを設計することができる。アンチセンスオリゴは、細胞内での分解を避けるために様々な修飾や結合様式が知られており、当業者であれば、適切なアンチセンスオリゴの構造を選択することができる。その構造としては、天然型（D-オリゴ）、ホスホロチオエート型（S-オリゴ）、メチルホスホネート型（M-オリゴ）、ホスホロアミデート型（A-オリゴ）、2' -O-メチル型 D-オリゴ、モルフォリデート型（Mo-オリゴ）、ポリアミド核酸、などが例示できる。また、長さは 10 塩基から 70 塩基、好ましくは 15 塩基から 30 塩基のものを用いる。このようにして作成されたアンチセンスオリゴは例えば Nopp140 であれば、その機能を抑制することが期待でき、さらに骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

### [RNAi]

RNA interference (RNAi、RNA 干渉) は、21～23 残基の二重鎖 RNA 分子が同じ配列を含むターゲットの RNA を分解することにより、その発現を強力に抑制する

現象をいう。したがって、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の mRNA と同一の塩基配列を有する 2 本鎖構造を含む RNA 分子は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi 効果を得るためには、少なくとも 20 以上の連続する塩基配列を有する 2 本鎖構造の RNA 分子を用いることが望ましい。2 本鎖構造は、異なるストランドで構成されていても良いし、1 つの RNA のステムループ構造によって与えられる 2 本鎖であってもよい。本明細書中、このような RNAi 現象を引き起こしうる二本鎖 RNA を RNAi 分子という。

例えば、マウス Nopp140 においては、開始コドン付近の配列から 5' -AUG GCG GAU ACC GGC UUG CGC-3' (配列番号 1 1 3) 及びその相補鎖である 5' -GCG CAA GCC GGU AUC CGC CAU-3' (配列番号 1 1 4) の 2 つの RNA 鎖を合成し、それぞれをアニーリングすることにより、二重鎖 RNA 分子を作製することができ、これらは RNAi 分子として利用可能である。またそれぞれの鎖の 3' 側に 2 塩基のオーバーハングを持たせることにより、遺伝子の発現抑制作用を増強することもできる (WO01/75164)。

また、このような RNAi 分子の別の例としては、市販の RNAi 分子、例えば HCK に対する RNAi (siRNA) 分子 (Dharmacon research Inc. Cat. No. G-003100-TK-02) などを用いることができる。

RNAi 分子の設計に用いる配列及び長さや構造については、当業者であれば、様々な改変を試みて、最も遺伝子発現抑制作用の強い RNAi 分子を至適化することが可能である。またこのようにして得られた RNAi 分子は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を抑制することにより、骨及び、又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

#### [活性の測定方法]

さらに本発明においては、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルのみならず、生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の生物学的な活性を指標にして化合物や抗体等のスクリーニングや、診断などを行うことができる。例えば、活性の増減、変化により、Runx2/Cbfa1 遺伝子の関連する病態を

診断しうる。また、生物学的な活性を阻害又は活性化をする低分子化合物若しくは抗体などをスクリーニングすることにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質の活性制御化合物若しくは抗体を取得することができ、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節炎の治療に用いることができる。以下に各

5 タンパク質の有する活性を測定するための一般的な方法を記載する。

#### (1) 転写因子・転写調節因子

転写因子を、 $^{32}\text{P}$  などで標識した転写因子の標的配列を含む 2 本鎖オリゴ DNA と共に室温でインキュベートして結合させる。インキュベート後のサンプルは SDS を含まない未変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行い、標識したオリゴ DN

10 A の移動度を  $^{32}\text{P}$  の放射活性などを指標にして評価する。転写因子にオリゴ DNA に対する結合活性があれば、標識したオリゴ DNA の移動度が遅くなり、高分子量側にシフトする。また、標的配列の下流にクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) などのレポーター遺伝子を連結した発現ベクターと転写因子遺伝子をヒトサイトメガロウイルス (CMV) の応答遺伝子プロモーターなどの下流に

15 連結した発現ベクターを Hela や HEK293 などの細胞株に共遺伝子導入し、48 時間後に細胞破碎液を調製して CAT の発現量を調べることにより評価できる (Zhao F ら J. Biol. Chem. 276, 40755-40760 (2001))。

また具体的な例としては、本発明で Runx2、Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された NOPP140 のコードするポリペプチドは、alpha-1 acid glycoprotein (AGP)

20 遺伝子の発現を誘導する転写因子として知られており、AGP promotor を利用したレポータージーンアッセイなど公知の方法を用いることも可能である (Mol Cell Biol. 1997 Jan;17(1):230-9.; J Biol Chem. 2002 Oct 18;277(42):39102-11.)。

#### (2) キナーゼ

キナーゼを、myelin basic protein を基質として含む緩衝液 (20mM HEPES, pH

25 7.5, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 2mM dithiothreitol, 及び 25uM ATP) に添加し、さらに  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$  を添加して  $37^\circ\text{C}$  で 10 分保温する。10 分後に Laemmli 緩衝液で反応を止め、反応液を SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動に供し、泳動後にゲルを乾燥させてリン酸化された myelin basic protein の放射活性を X 線フィルムにて検出す



る (Park SY ら, J. Biol. Chem. 275, 19768-19777. (2000))。

また具体的な例としては、本発明で Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された HCK のコードするポリペプチドはキナーゼとして機能することが知られており、公知の方法でその活性を測定することも可能である (J. Biol. Chem. 199  
5 9 Sep. 10 Vol. 274(37) p26579)。

### (3) 分泌性因子

活性を測定する分泌性因子の受容体が存在すると思われる細胞を、分泌性因子で刺激し、細胞に生じる変化を測定する。細胞に生じる変化を測定する方法としては、下記のようなものがある。

- 10 細胞をカルシウム感受性蛍光色素 fura-2 を含む Hank's balanced salt solution に懸濁し、分泌性因子による刺激を加える。刺激により引き起こされる細胞内カルシウム濃度の上昇を LS50B (PerkinElmer) などの蛍光検出器で測定する (Zhou N ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 42826-42833)。

- 15 分泌性因子で細胞を刺激し、これにより引き起こされる細胞増殖をチミジンの取り込みで評価する。

分泌性因子の刺激を伝えると思われる転写因子の活性化をルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子の発現により評価することもできる (Piek E ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 19945-19953)。

### (4) 受容体・膜タンパク

- 20 受容体若しくは膜タンパクを細胞に強制発現させ、リガンドが存在すると思われる試料 (細胞の培養液、血清など) で刺激し、細胞に生じる変化を、[分泌性因子]の項に記載の方法に準じて測定する。

- また受容体については、それに対して結合して作用を起こす物質 (リガンド) との結合を測定することによっても活性を測定することができる。その具体的な  
25 例としては、本発明で Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された Tem8 のコードするポリペプチドであり、Tem8 は炭素菌に結合する受容体としても知られており (J. Biol. Chem. 2003 Feb 14 Vol. 278(7) p5227)、また VI 型コラーゲンの  $\alpha 3$  サブユニットとの結合も知られている (Cancer Research 2004 Feb 1 V

ol. 64(3) p817)。このことから、これらの物質と Tem8 の結合を測定することによって活性の指標とすることも可能である。

#### (5) フォスファターゼ制御因子

制御を受けるフォスファターゼの活性を測定することにより、該タンパク質の  
5 フォスファターゼの制御活性を見る。フォスファターゼの活性は、下記の方法により活性を測定することができる。フォスファターゼを p-nitrophenyl phosphate (pNPP) を基質として含む緩衝液 (25mM MES, pH5.5, 1.6mM dithiothreitol, 10mM pNPP) に添加し、37℃で 30 分間保温する。30 分後に 1N NaOH を添加して反応を停止し、pNPP の加水分解の結果生じた 405nm の吸光度を測定する (Aoyama K  
10 ら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 27575-27583)。

#### (6) 酵素類 (キナーゼ・フォスファターゼ以外)

前述のキナーゼ・フォスファターゼ以外にも多種類の酵素が存在し、生体の機能や構造の維持・変化に関係している。酵素はその反応する物質 (基質・反応産物) や反応のメカニズムに特異性を持つ (基質特異性・反応特異性) ため、その  
15 酵素に応じた活性を測定する種々の方法が考案されている。また酵素は構造や基質特異性・反応特異性が類似した一群の酵素群 (酵素ファミリー) を形成することもあり、その酵素ファミリーの中では基質や阻害剤・活性化剤との反応性に共通性が見られることがあるため、同じ酵素ファミリーに属する酵素の活性測定方法を用いて新規の酵素活性評価系を構築することが可能となる場合もある。した  
20 がって、本発明の方法で得られた Runx2/Cbfa1 下流遺伝子が酵素である場合には、公知の方法や同じ酵素ファミリーに属する酵素の測定法を用いてその活性を測定する方法を構築することが可能である。

その具体的な例としては、本発明において Runx2/Cbfa1 の下流遺伝子であることが示された GALNT3 の場合を例示することができる。GALNT3 (ppGaNTase-T3) は、  
25 ppGaNTase family に属する糖転移酵素であり、その活性の測定は UDP-GalNAc を基質として MUC2 や HIV-H3 などのペプチドに GalNAc を付加する反応を調べることで測定できる (J. Biol. Chem. 1996 July 19, Vol. 271(29) p.17006)。また、GALNT3 タンパク質は、既報の方法によって精製することができる (J Biol Chem.

1997 Sep 19;272(38):23503-14.)。また、ppGaNTase 酵素ファミリーには現在 2  
4 種類の酵素の存在が報告されている (Glycobiology. 2003 Jan;13(1):1R-16  
R.) が、その GALNT3 を含む ppGaNTase family は低分子化合物での酵素活性を制  
御することが可能であると報告されていることから、そのような情報を用いて活  
5 性阻害剤・活性化剤などを取得できる可能性も考えられる。

#### [診断方法]

本発明の診断方法においては、通常、被験者から採取された生体試料を被験試  
料とする。生体試料としては、血液試料が望ましい。血液試料とは、全血、ある  
10 いは全血から得られた血漿や血清を用いることができる。また本発明における生  
体試料としては、血液のほか、関節液、バイオプシーにより採取された関節軟骨  
片、滑膜組織なども用いることができる。これらの生体試料の採取方法は公知で  
ある。

生体試料が関節軟骨片や滑膜組織などの細胞である場合には、ライセートを調  
15 製すれば、前記タンパク質の免疫学的な測定のための試料とすることができる。  
あるいはこのライセートから mRNA を抽出すれば、前記遺伝子に対応する mRNA の  
測定のための試料とすることができる。生体試料のライセートや mRNA の抽出には、  
市販のキットを利用すると便利である。あるいは、血液、関節液のような液状の  
生体試料においては、必要に応じて緩衝液等で希釈してタンパク質や遺伝子の測  
20 定のための試料とすることができる。

上記の生体試料からライセートを調製すれば、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコー  
ドするタンパク質の免疫学的な測定のための試料とすることができる。あるいは、  
このライセートから mRNA を抽出すれば、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に対応する mRN  
A の測定のための試料とすることができる。生体試料のライセート又は mRNA の抽  
25 出には、市販のキットを利用すると便利である。また Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の  
コードするタンパク質が血中や関節液に分泌されていれば、被検者の血液や血清  
などの体液試料に含まれる目的とするタンパク質の量を測定することによって、  
それをコードする遺伝子の発現レベルの比較が可能である。上記試料は、必要に

応じて緩衝液等で希釈して本発明の方法に使用することができる。

mRNA を測定する場合には、本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルの測定値は、公知の方法によって補正することができる。補正により、細胞における遺伝子の発現レベルの変化を比較することができる。測定値の補正は、上記生体試料における各細胞において、発現レベルが大きく変動しない遺伝子（例えば、ハウスキーピング遺伝子）の発現レベルの測定値に基づいて、本発明において Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルの測定値を補正することによって行われる。発現レベルが大きく変動しない遺伝子の例としては、 $\beta$ -アクチン、GAPDH などを挙げるることができる。

- 10 さらに本発明は、本発明の診断方法のための試薬（診断薬組成物）を提供する。すなわち本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の塩基配列を含むポリヌクレオチド、その相補鎖に相補的な塩基配列を有する少なくとも 15 塩基の長さを有するオリゴヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含む DNA ベクター、又は該 DNA ベクターで形質転換した形質転換体を含有する、骨及び／又は関節疾患の診断用試薬に関する。あるいは、本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質（ポリペプチド）、該タンパク質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体、アンチセンスポリヌクレオチド、又は RNAi 分子を含有する、骨及び／又は関節疾患の診断用試薬に関する。

- 20 本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な標識を結合することができる。あるいは本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な支持体に固定化しておくこともできる。また本発明の試薬は、前記オリゴヌクレオチド又は前記抗体の他に、検査や保存に必要な付加的な要素と組み合わせて診断用キットとすることもできる。キットを構成することができる付加的な要素(1)～(6)を以下に示す。これらの要素は必要に応じて予め混合しておくこともできる。また必要に応じて、保存剤や防腐剤を各要素に加えることができる。

(1) 試薬や生体試料を希釈するための緩衝液

(2) 陽性対照

(3) 陰性対照

(4) 標識を測定するための基質

(5) 反応容器

(6) アッセイプロトコルを記載した指示書

5 本発明における骨及び／又は関節疾患の診断とは、例えば以下のような診断が含まれる。骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症が疑われる症状を示しながら、一般的な検査では、変形性関節症と判定できない患者であっても、本発明に基づく検査を行えば変形性関節症疾患の患者であるか否かを容易に判定することができる。より具体的には、変形性関節症疾患が疑われる症状を示す患者  
10 において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇若しくは低下は、その症状の原因が変形性関節症である可能性が高いことを示している。

あるいは、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症が改善に向かって  
いるのかどうかを判断するための検査が可能となる。つまり、変形性関節症疾患  
に対する治療効果の判定に有用である。より具体的には、変形性関節症疾患が疑  
15 われる症状を示す患者において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇若しくは  
低下は、変形性関節症疾患がさらに進行若しくは改善している可能性が高いこと  
を示している。

さらに、発現レベルの違いに基づいて、変形性関節症の重症度を判定すること  
もできる。すなわち、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現の上昇の程度は、変形性関  
20 節症の重症度若しくは軽症度に相関する可能性がある。

[トランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患モデル動物]

本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的  
に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を増強させたトラ  
25 ンスジェニック非ヒト動物からなる骨及び／又は関節疾患モデル動物、好ましく  
は変形性関節症モデル動物に関する。本発明により、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は  
軟骨分化に対して促進作用又は抑制作用を示すことが明らかになった。したがっ  
て、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化に対して促進作用を示す遺伝子の発

現レベルを人為的に増強した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

また、本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を低下させたトランスジェニック非ヒト動物からなる骨及び／又は関節疾患モデル動物、好ましくは変形性関節症又は慢性関節リウマチのモデル動物に関する。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化に対して抑制作用を示す遺伝子の発現レベルを人為的に低下した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

10 本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってコードされるタンパク質において明らかにされている活性と同様の活性を備えたタンパク質をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験動物が本来備えている、その動物種における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

15 さらに本発明は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコードするタンパク質そのもの、若しくは該タンパク質に対する抗体の投与による骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物の作製方法に関する。

まず、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子は、その発現レベルの上昇及び低下により、軟骨分化促進を誘導することができ、さらに好ましくは変形性関節症の病態を誘導  
20 することができる。遺伝子発現レベルと軟骨分化に対する作用の関係は、該遺伝子のコードするタンパク質が軟骨分化に対して促進作用を示すか、抑制作用を示すかにより判断できる。より具体的には、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 5 又は 1）の発現レベルの上昇は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。また、Runx2/  
25 Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 3、15 又は 25）の発現レベルの低下は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。

前記の遺伝子発現レベルの上昇は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺

伝子がコードするタンパク質そのものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパクは、同等の機能を持つのであれば、全長のタンパク質であっても、活性部位を含む部分配列のタンパク質であってもよい。

- 5      また、前記の遺伝子発現レベルの低下は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するもの、若しくは該遺伝子の発現レベルを低下させるものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するものは、具体的には、抗体や化合物などの活性阻害物質であり、また、受容体であれば、リガンドと結合する領域のみで細胞内にシグナルを伝えることのできないデコイ部分ポリペプチド（細胞外ドメイン可溶化受容体）なども利用できる。また、該遺伝子の発現レベルを低下させるものには、アンチセンス核酸、リボザイムあるいは RNAi 分子を利用することができる。また、転写因子であれば、その転写因子の認識するプロモーターの特異的 DNA 配列を基
- 10      に、デコイ型の核酸を設計することができる。このように設計されたデコイは転写因子の活性化抑制作用をもつことが考えられ、変形性関節症病態モデルの作製、若しくは変形性関節症の医薬品として利用可能である。
- 15

- 本発明の変形性関節症モデル動物は、変形性関節症の生体内の変化を明らかにするために有用である。さらに、変形性関節症モデル動物を使用することにより、
- 20      Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のさらなる機能を解明すること、及び該遺伝子を標的とする薬剤を評価することには大きな意義がある。

- また、本発明による変形性関節症モデル動物は、変形性関節症のメカニズムの解明、さらにはスクリーニングされた化合物の安全性の試験に有用である。例えば本発明による変形性関節症モデル動物が軟骨変性作用を示し、何らかの変形性
- 25      関節症関連マーカーや軟骨分化マーカーの測定値の変化を示せば、それを回復させる作用を持った化合物をスクリーニングするシステムが構築できる。

本発明において、発現レベルの上昇とは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子が外来遺伝子として導入され強制発現している状態、あるいは被験動物が本来備えている Ru

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写とタンパク質への翻訳が増強されている状態、並びに翻訳産物であるタンパク質の分解が抑制された状態のいずれかを意味する。

5 本発明において、発現レベルの低下とは、被験動物が備える Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写とタンパク質への翻訳が阻害されている状態、あるいは翻訳産物であるタンパク質の分解が促進された状態のいずれかを意味する。遺伝子の発現レベルは、例えば DNA チップにおけるシグナル強度の差や、PCR 遺伝子増幅モニター法により確認することができる。また、翻訳産物であるタンパク質の活性は、正常な状態と比較することにより確認することができる。

10 代表的なトランスジェニック動物は、指標遺伝子を導入し強制発現させた動物、又は Runx2/Cbfa1 下流遺伝子をノックアウトした動物、他の遺伝子と置換（ノックイン）した動物等を示すことができる。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子に対するアンチセンス核酸、リボザイムや RNAi 効果をもたらすポリヌクレオチドをコードする DNA、あるいはデコイ核酸として機能する DNA などを導入したトランスジェニック動物も、本発明におけるトランスジェニック動物として用いることができる。  
15 5 その他、たとえば Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のコード領域に変異を導入し、その活性を増強又は抑制したり、あるいは分解されにくい又は分解されやすいアミノ酸配列に改変した動物などを示すことができる。アミノ酸配列の変異として、置換、欠失、挿入、又は付加を示すことができる。その他、遺伝子の転写調節領域を変異させることにより、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現そのものを  
20 調節することもできる。

特定の遺伝子を対象として、トランスジェニック動物を得る方法は公知である。すなわち、遺伝子と卵を混合してリン酸カルシウムで処理する方法や、位相差顕微鏡下で前核期卵の核に、微小ピペットで遺伝子を直接導入する方法（マイクロインジェクション法、米国特許第 4873191 号）、胚性幹細胞（ES 細胞）を使用する  
25 方法などによってトランスジェニック動物を得ることができる。その他、レトロウイルスベクターに遺伝子を挿入し、卵に感染させる方法、また、精子を介して遺伝子を卵に導入する精子ベクター法等も開発されている。精子ベクター法とは、精子に外来遺伝子を付着又はエレクトロポレーション等の方法で精子細胞内



に取り込ませた後に、卵子に受精させることにより、外来遺伝子を導入する遺伝子組換え法である (Lavitrano et al., Cell (1989) 57, 717-723)。

発現ベクターに使用するプロモーターとして、適当な薬剤等の物質により転写が調節されるプロモーターを用いれば、該物質の投与によってトランスジェニック動物における外来性の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルを調整することができる。例えば、限定されるものではないが、II 型コラーゲンプロモーターを用いることができる。

本発明の変形性関節炎のモデル動物として用いるトランスジェニック動物は、ヒト以外のあらゆる脊椎動物を利用して作製することができる。具体的には、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、ヤギ、ヒツジ、サル、イヌ、ネコ、あるいはウシ等の脊椎動物において様々な遺伝子の導入や発現レベルを改変されたトランスジェニック動物が作り出されている。

[骨及び／又は関節疾患の治療薬又は予防薬候補化合物のスクリーニング方法 (in vivo)]

本発明は、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング方法に関する。本発明において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子には、軟骨分化促進作用又は軟骨分化抑制作用を示すものがあることが示された。変形性関節症においては、その病態において永久関節軟骨の軟骨分化亢進が示されている。したがって、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち、軟骨分化促進作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 5 又は 9 に示される塩基配列を有する遺伝子）については、その発現レベルを低下させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬を得ることができる。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子（例えば、配列番号 3、15 又は 25 に示される塩基配列を有する遺伝子）については、その発現レベルを上昇させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬を得ることができる。

本発明において遺伝子の発現レベルを上昇若しくは低下させる化合物とは、遺

伝子の転写、翻訳、及びタンパク質の活性発現のいずれかのステップに対し、促進的若しくは抑制的に作用する化合物である。また本発明において遺伝子の発現レベルを低下させる化合物とは、これらのステップのいずれかに対して阻害的な作用を持つ化合物である。

- 5 本発明の骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング方法は、*in vivo*で行うことも *in vitro*で行うこともできる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程にしたがって実施することができる。

(1) 被験動物に、候補化合物を投与する工程

- 10 (2) 前記被験動物の生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現強度を測定する工程

- (3) 候補化合物を投与しない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では該遺伝子発現  
15 レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を利用することができる。本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってコードされるタンパク質において明らかにされている活性と同様の活性を備えたタンパク質  
20 をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験物質が本来備えている、その動物種における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

本発明のスクリーニングにおける被験動物としては、[トランスジェニック動物、骨及び／又は関節疾患モデル動物]の項に記載した、本発明のトランスジェニック  
25 動物による骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物や、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子がコードするポリペプチド若しくはそのポリペプチドに対する抗体などを投与することにより作製される骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物を利用することができる。それ以外にも公知の変形

性関節症モデルを利用することが可能である。公知の変形性関節症モデルとしては、自然発症変形性関節症発症モデル（STR/ORT マウスなど）や、前十字靱帯切除モデル（マウス、ラット、ウサギ、イヌなど）などを例示することができる。

当業者は、本発明の開示に基づいて、マウス以外の種におけるホモログを特定  
5 することができる。例えばホモロジーサーチによって、ヒトホモログの塩基配列、  
あるいはアミノ酸配列と相同性の高い他種の遺伝子（あるいはタンパク質）を見  
出すことができる。あるいは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子とのハイブリダイゼーシ  
ョンによって、他種におけるホモログを単離することもできる。なお、ヒト遺伝  
子を導入されたモデル動物を用いるスクリーニング方法では、当該動物のホモロ  
10 グのみならずヒト遺伝子が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子として測定される場合もある。

このようにして被験動物に薬剤候補化合物を投与し、被験動物由来の生体試料  
における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現に対する化合物の作用をモニターするこ  
とにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルに与える薬剤候補化合物の影響  
を評価することができる。被験動物由来の生体試料における Runx2/Cbfa1 下流遺  
15 伝子の発現レベルの変動は、前記本発明の診断方法と同様の手法によってモニタ  
ーすることができる。さらにこの評価の結果に基づいて、Runx2/Cbfa1 下流遺  
伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子については、その発現レベルを低下させ  
る薬剤候補化合物を、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺  
伝子については、その発現レベルを上昇させる薬剤候補化合物を選択すれば、薬  
20 剤候補化合物をスクリーニングすることができる。

このようなスクリーニングにより、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現に様々な形  
で関与する薬剤を選択することができる。具体的には、たとえば次のような作用  
を持つ薬剤候補化合物を見出すことができる。

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子：

- 25 (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の抑制  
(2) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写活性の抑制  
(3) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写産物の安定化阻害若しくは分解の促進など。

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子：

- (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の活性化
- (2) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写活性の促進
- (3) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写産物の安定化若しくは分解の阻害など。

5        [骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬候補化合物のスクリーニング法 (in vitro) ]

また、in vitro のスクリーニングにおいては、例えば、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させ、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子の場合は、発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分  
10 化抑制作用を示す遺伝子の場合は、発現レベルを上昇させる化合物を選択する方法が挙げられる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程に従って実施することができる。

- (1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程
- (2) 前記 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルを測定する工程
- 15 (3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

本発明において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞は、Runx2/Cbfa1 下流  
20 遺伝子を適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な宿主細胞に導入することにより得ることができる。利用できるベクター、及び宿主細胞は、本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現し得るものであればよい。宿主ベクター系における宿主細胞としては、大腸菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞等が例示でき、それぞれ利用できるベクターを適宜選択することができる。

25        ベクターの宿主への導入方法としては、生物学的方法、物理的方法、化学的方法などを示すことができる。生物学的方法としては、例えば、ウイルスベクターを使用する方法、特異的受容体を利用する方法、細胞融合法 (HVJ (センダイウイルス))、ポリエチレングリコール (PEG)、電気的細胞融合法、微小核融合法 (染

色体移入) ) が挙げられる。また、物理学的方法としては、マイクロインジェクション法、エレクトロポレーション法、ジーンパーティクルガン (gene gun) を用いる方法が挙げられる。化学的方法としては、リン酸カルシウム沈殿法、リポソーム法、DEAE デキストラン法、プロトプラスト法、赤血球ゴースト法、赤血球膜ゴースト法、マイクロカプセル法が挙げられる。

本発明のスクリーニング方法においては、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する細胞として、マウス軟骨細胞株 (ATDC5) などを用いることができる。また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子を発現する宿主細胞としては、本発明で樹立した Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>マウス由来軟骨細胞株を用いることができる。また、ラット、ウサギ、ニワトリ及びマウスの初代軟骨培養細胞を用いることも可能である。なお、関節軟骨及び成長板軟骨からの軟骨初代培養細胞は、公知の方法により採取することができる。

なお、本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現レベルは、該遺伝子がコードするタンパク質の発現レベルのみならず、対応する mRNA を検出することにより比較することもできる。mRNA によって発現レベルを比較するためには、タンパク質試料の調製工程に代えて、先に述べたような mRNA 試料の調製工程を実施する。mRNA やタンパク質の検出は、先に述べたような公知の方法によって実施することができる。

さらに、本発明の開示に基づいて本発明の Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域を取得し、レポーターアッセイ系を構築することができる。レポーターアッセイ系とは、転写調節領域の下流に配置したレポーター遺伝子の発現量を指標として、該転写調節領域に作用する転写調節因子をスクリーニングするアッセイ系をいう。

すなわち本発明は、次の (1) ~ (3) の工程を含む、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法であって、該薬が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子、若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を標的とするものである方法に関する。

(1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に

発現するレポーター遺伝子を含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程、

(2) 前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程、

5 (3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

転写調節領域としては、プロモーター、エンハンサー、さらには、通常プロモーター領域に見られる CAAT ボックス、TATA ボックスなどを例示することができる。  
10

またレポーター遺伝子としては、CAT (chloramphenicol acetyltransferase) 遺伝子、ルシフェラーゼ (luciferase) 遺伝子、成長ホルモン遺伝子などを利用することができる。

あるいは本発明における各 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の転写調節領域を、次のようにして取得することもできる。すなわち、まず本発明で開示した cDNA の塩基配列に基づいて、BAC ライブラリー、YAC ライブラリー等のヒトゲノム DNA ライブラリーから、PCR 又はハイブリダイゼーションを用いる方法によりスクリーニングを行い、該 cDNA の配列を含むゲノム DNA クローンを得る。得られたゲノム DNA の配列を基に、本発明で開示した cDNA の転写調節領域を推定し、該転写調節領域  
15 を取得する。得られた転写調節領域を、レポーター遺伝子の上流に位置するようにクローニングしてレポーターコンストラクトを構築する。得られたレポーターコンストラクトを培養細胞株に導入してスクリーニング用の形質転換体とする。この形質転換体に候補化合物を接触させ、候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記  
20 レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択することにより、本発明のスクリーニングを行うことができる。

in vitro での本発明によるスクリーニング方法として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝

子の活性に基づくスクリーニング方法を利用することもできる。すなわち本発明は、次の工程を含む、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法であって、該薬が Runx2/Cbfa1 下流遺伝子若しくは Runx2/Cbfa1 下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を標的とするものである方法に関する。

(1) Runx2/Cbfa1 下流遺伝子によってコードされるタンパク質と候補化合物を接触させる工程

(2) 前記タンパク質の活性を測定する工程

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記活性を低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記活性を上昇させる化合物を選択する工程。

本発明における Runx2/Cbfa1 下流遺伝子がコードするタンパク質が有する活性を指標として、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、その活性を阻害する活性を有する化合物をスクリーニングすることができる。このようにして得ることができる化合物は、該遺伝子の働きを抑制する。その結果、変形性関節症で見られる軟骨分化促進を阻害することにより、変形性関節症の病態を制御することができる。Runx2/Cbfa1 下流遺伝子がコードするタンパクの活性の測定は、前記の一般的な方法を用いて、測定することができる。また、当業者であれば、用いる試薬の組成や緩衝液の組成、基質などに変更を加えることにより、測定方法を最適化することができる。

また、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、その活性を促進する活性を有する化合物のスクリーニングをすることができる。このようにして得ることができる化合物は、該遺伝子の働きを促進する。その結果、変形性関節症でみられる軟骨分化促進を抑制することができ、変形性関節症の病態を制御することができる。

これらのスクリーニングに用いる被験候補物質としては、ステロイド誘導体等既存の化学的方法により合成された化合物標品、コンビナトリアルケミストリーにより合成された化合物標品のほか、動・植物組織の抽出物若しくは微生物培養

物等の複数の化合物を含む混合物、またそれらから精製された標品などが挙げられる。

本発明による各種のスクリーニング方法に必要な、ポリヌクレオチド、抗体、細胞株、あるいはモデル動物は、予め組み合わせてキットとすることができる。

- 5 これらのキットには、標識の検出に用いられる基質化合物、細胞の培養のための培地や容器、陽性や陰性の標準試料、さらにはキットの使用方法を記載した指示書などをパッケージしておくこともできる。

- 本発明のスクリーニング方法によって選択される化合物は、骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症に治療薬及び／又は予防薬として有用である。あるいは、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子の発現を抑制  
10 することができるアンチセンス核酸、リボザイム、又は RNAi 効果によって当該遺伝子の発現を抑制することによって、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

- さらに、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体も、変形性  
15 関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。加えて、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子によってコードされるタンパク質そのものも、変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

## 20 [医薬品]

- 本発明の骨及び／又は関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬及び／又は  
25 予防薬は、スクリーニング方法によって選択された化合物を有効成分として含み、生理学的に許容される担体、賦活剤、あるいは希釈剤等と混合することによって製造することができる。本発明の変形性関節症の治療薬及び／又は予防薬は、変形性関節症の症状の改善を目的として、経口あるいは非経口的に投与することができる。

経口剤としては、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、溶剤、乳剤、あるいは懸濁剤等の剤型を選択することができる。注射剤には、皮下注射剤、筋肉注射剤、



関節腔注射剤、あるいは腹腔内注射剤等を示すことができる。

また、投与すべき治療薬及び／又は予防薬の有効成分がタンパク質からなる場合には、それをコードする遺伝子を遺伝子治療の手法を用いて生体に導入することにより、治療及び／又は予防効果を達成することができる。治療及び／又は予防効果をもたらすタンパク質をコードする遺伝子を生体に導入し、発現させることによって、疾患を治療及び／又は予防する手法は公知である。

あるいは、アンチセンス核酸、リボザイム、又は RNAi 効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドは、適当なプロモーター配列の下流に組み込み、アンチセンス RNA、リボザイム、あるいは RNAi 効果をもたらす RNA の発現ベクターとして投与することができる。この発現ベクターを変形性関節症患者の関節軟骨若しくは滑膜細胞などに導入すれば、これらの遺伝子のアンチセンス核酸、リボザイム、又は RNAi 効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドを発現し、当該遺伝子の発現レベルの低下によって変形性関節症に対し、治療及び／又は予防効果を達成することができる。

アンチセンス RNA とは、遺伝子のセンス配列に相補的な塩基配列を有する RNA である。アンチセンス RNA によって遺伝子発現を抑制するには、通常 15 塩基以上たとえば 20 塩基以上、あるいは 30 塩基以上の連続した塩基配列を有する RNA が用いられる。たとえば開始コドンを含む領域にハイブリダイズすることができるアンチセンス核酸は、当該遺伝子の発現抑制効果が大きいとされている。

リボザイムは、塩基配列特異的に RNA を切断する触媒作用を備えた RNA である。ハンマーヘッド型やヘアピン型のリボザイムが知られている。いずれのリボザイムも、切断すべき領域に相補的な塩基配列部分と触媒活性の発現に必要な構造を保持するための塩基配列部分とで構成されている。切断すべき領域に相補的な塩基配列は任意とすることができる。したがって、この領域の塩基配列を標的遺伝子に相補的な塩基配列とすることによって、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現を制御するためのリボザイムをデザインすることができる。

次に RNAi (RNA interference) 効果は、mRNA と同じ塩基配列を含む 2 本鎖構造の RNA 分子が、当該 mRNA の発現を強力に抑制する現象を言う。したがって、Run

x2/Cbfa1 下流遺伝子の mRNA と同一の塩基配列を有する 2 本鎖構造を含む RNAi 分子は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi 効果を得るためには、少なくとも 20 以上の連続する塩基配列を有する 2 本鎖構造の RNA i 分子を用いることが望ましい。2 本鎖構造は、異なるストランドで構成されて  
5 いても良いし、1 つの RNA のステムループ構造によって与えられる 2 本鎖であってもよい。

アンチセンス核酸、リボザイム、並びに RNAi 効果を得るためのポリヌクレオチド (RNAi 分子) において、相補的、あるいは同一の塩基配列とは、完全に相補的、あるいは同一の塩基配列に限定されない。これらの RNA の発現抑制作用は、高度  
10 に相補性あるいは同一性を維持して入れば、維持される。ある塩基配列又は、ある塩基配列と相補的な塩基配列に対して、通常 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 90% 以上、さらに好ましくは 95% 以上、たとえば 98% 以上の同一性を有する場合、高度な同一性あるいは相補性を有することができる。

投与量は、患者の年齢、性別、体重及び症状、治療及び、又は予防効果、投与方法、処理時間、あるいは該医薬組成物に含有される活性成分の種類などにより  
15 異なるが、通常成人一人あたり、1 回につき 0.1mg から 500mg の範囲で、好ましくは 0.5mg から 20mg の範囲で投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

### 実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

なお、下記実施例において、各操作は特に明示がない限り、「Molecular Cloning」 (Sambrook J, Fritsch EF 及び Maniatis T 著、Cold Spring Harbor Laboratory Press より 1989 年に発刊) に記載の方法により行うか、又は、市販の試薬やキットを用いる場合には市販品の指示書に従って使用した。  
25

[実施例 1] Runx2/Cbfa1 欠損マウス胎仔からの初代軟骨細胞の取得と Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス胎仔骨格からの軟骨細胞株の樹立

(1) Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>マウス由来初代軟骨細胞の採取

Runx2/Cbfa1 ノックアウトマウスは、小守らにより作製されたものを用いた (Cell (1997), 89, 755-764、特開平 10-309148 号公報)。胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfa1 ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1% EDTA/0.1% Trypsin solution (pH7.4) で 37°C、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified ( $\alpha$  MEM) で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。細胞懸濁液はコラーゲンコート dish において、10% ウシ胎仔血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL) 中で 2 ~ 3 日増殖させて、その後の実験に用いた。初代軟骨細胞の形態を図 1 (下段) に示す。

(2) Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウスの作製

未分化軟骨細胞の形質を維持し、かつ増殖能・生存率の維持された軟骨細胞株を樹立する目的で、軟骨細胞を取得するための Runx2/Cbfa1 と p53 遺伝子を両者とも欠損したマウスを作製した。p53 欠損マウスは Gondo Y らにより作製されたものを用いた (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 202, 830-837)。また Runx2/Cbfa1 欠損マウスを作製するにあたっては、Runx2/Cbfa1 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>) は出生後すぐに死亡し交配に用いることは不可能であるため、Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>+/-</sup>) を用いた。Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>+/-</sup>) と p53 欠損マウス (p53<sup>-/-</sup>) を交配し、得られた仔マウスの尾の一部を採取してそのゲノム遺伝子を調べることによって、Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>+/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>) を得た。その後、Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>+/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>) 同士を交配し、それによって得られた胎仔の形状及び組織の一部より抽出したゲノム遺伝子を調べることで Runx2/Cbfa1 ホモ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>) を得た。

(3) Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>マウス由来軟骨細胞株の作製

胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfa1 ホモ欠損-p53 ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1%EDTA/0.1% Trypsin solution (pH7.4) で 37℃、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified ( $\alpha$ MEM) で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。得られた細胞は 10cm dish あたり 50~200 個の細胞を、10% ウシ胎仔血清/Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) 中で培養することにより、コロニーを形成させ、得られたコロニーをステンレスリング中で Trypsin/EDTA 処理することによりピックアップした。さらに得られたコロニーは限界希釈法により 2~4 回再クローニングを行い、増殖能や生存率が維持されている細胞を選択した。さらにそれらの細胞について、軟骨細胞に特徴的に発現している II 型コラーゲンの発現と、未分化軟骨細胞では発現の低い X 型コラーゲンの発現 (方法は (4) に記載) を確認して、未分化軟骨細胞の形質を維持している細胞株の候補を選択した。選択された候補細胞株は 5 代の継代を行い、継代による未分化軟骨細胞の形質の変化・増殖能や生存率の低下が認められないことを確認し、得られた細胞株が安定的に性状を保持できることを検証した。これらの過程を経て、最終的に 2 種類の Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>マウス由来軟骨細胞株 (RU-1、RU-22) を得た。得られた細胞株の形態を図 1 (上段) に示す。

#### (4) RU-1 及び RU-22 の II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現解析

得られた細胞株の分化段階及び性質を見るため、RU-22 及び RU-1 の II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法により解析した。RU-22 及び RU-1 細胞株を 10% ウシ胎仔血清/ Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) で培養し、コンフルエントの状態の時に total RNA を ISOGEN (ニッポンジーン) を用いて精製した。total RNA の調製方法は、ISOGEN のマニュアル記載の方法に従った。さらに total RNA は逆転写酵素及びオリゴ(dT)プライマーを用いて、一本鎖 cDNA を合成した。これらを鋳型として、II 型コラーゲン及び X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法を用いて測定した。測定は SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) のマニュアルに従い、ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems) を用いて行った。用いた Primer の配列は表 2 に示す。測定の結果得られた Ct 値はグリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素 (GAPDH) の発現によ

り補正し、GAPDH=1000 としたときの相対値で表した。(図2)。

表2

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧(1)

| 遺伝子名                        | Primer 配列 |                             | 配列<br>番号 |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------|----------|
| Runx2/Cbfa1                 | Forward   | CCGCACGACAACCGCACCAT        | 53       |
|                             | Reverse   | CGCTCCGGCCCCACAAATCTC       | 54       |
| オステオポンチン(OSP)               | Forward   | CTCCAATCGTCCCTACAGTCG       | 55       |
|                             | Reverse   | CCAAGCTATCACCTCGGCC         | 56       |
| 副甲状腺ホルモン受容体<br>(PTH/PTHrPR) | Forward   | TGTTTCTGCAATGGTGAGGTG       | 57       |
|                             | Reverse   | GCGGCTCCAAGACTTCCTAAT       | 58       |
| オステオカルシン(OC)                | Forward   | GCTGCCCTAAAGCCAAACTCT       | 59       |
|                             | Reverse   | AGAGGACAGGGAGGATCAAGTTC     | 60       |
| 骨シアロプロテイン(BSP)              | Forward   | TGGCGACACTTACCGAGCTT        | 61       |
|                             | Reverse   | CCATGCCCCCTTGTAAGTAGCTGTA   | 62       |
| アルカリフォスファターゼ(ALP)           | Forward   | CTTGACTGTGGTTACTGCTGATCA    | 63       |
|                             | Reverse   | GTATCCACCGAATGTGAAAACGT     | 64       |
| II 型コラーゲン                   | Forward   | TGTCCCTCGGAAAAACTGGT        | 65       |
|                             | Reverse   | AGCCACCGTTCATGGTCTCT        | 66       |
| X 型コラーゲン                    | Forward   | AGAACGGCACGCCTACGAT         | 67       |
|                             | Reverse   | AGGTAGCCTTTGCTGTACTCATCAT   | 68       |
| コラゲナーゼ-3(MMP-13)            | Forward   | TCACCTGATTCTTGCGTGCT        | 69       |
|                             | Reverse   | CTGTGGGTATTATCAATCTTGTTTCTT | 70       |
| インターロイキン-11(IL-11)          | Forward   | GCATGTACAATGGCTGCGC         | 71       |
|                             | Reverse   | CAAGAGCTGTAAACGGCGG         | 72       |
| インディアンヘッジホッグ(Ihh)           | Forward   | GAGACACCATTGAGACTTGACCAG    | 73       |
|                             | Reverse   | CACCAAGATGAAGGTTCTGGG       | 74       |

## 5 (5) 結果

Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨細胞は、細胞外マトリックスを蓄えた多角形の形態を示しており、典型的な軟骨細胞様の形態をしている(図1)。RU-1 軟骨細胞株は、Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来初代軟骨細胞の形態に類似している。

一方、RU-22 軟骨細胞株は細胞外マトリックスの発現の少ない非常に扁平な形態が見られ、軟骨細胞様の形態ではない。しかしながら、RU-1 軟骨細胞株及び RU-22 軟骨細胞株の II 型コラーゲンの発現は共に強く、また X 型コラーゲンの発現は非常に弱いので（図 2）、共に未分化な軟骨細胞の性質は保持していると考えられる。

## 【実施例 2】 アデノウイルスを用いた Runx2/Cbfa1 の強制発現による軟骨分化誘導系の構築

### (1) Runx2/Cbfa1 発現用アデノウイルスの構築

マウス Runx2/Cbfa1 のオープンリーディングフレーム (ORF) を含む cDNA を pIRES2-EGFP (Biosciences Clontech) の BamHI 部位に挿入し、その後 Runx2/Cbfa1, internal ribosome entry site (IRES), enhanced green fluorescence protein (EGFP) を含むフラグメントを pACCMV, pLpA シャトルベクター (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90; 2812-2816) の BamHI-XbaI 部位に挿入した。構築したベクターは、アデノウイルスベクター pJM17 (Virology. (1988) 163, 614-617) と共に、SuperFect transfection reagent (QIAGEN) を用いてヒト腎臓 293 細胞株に co-transfection した。相同組換えにより生じた Runx2/Cbfa1 フラグメントを持つアデノウイルスは、3 ~ 4 回 293 細胞を用いて継代することにより、ウイルスを増幅させ、増幅した粗精製ウイルスストック溶液は、塩化セシウム濃度勾配超遠心法により精製し、感染実験のためのウイルスストックとした。対照実験に用いるウイルスとして、IRES-EGFP のみをもつ組換えアデノウイルスも同様に作製した。

### (2) Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>軟骨細胞株 (RU-1、RU-22)、Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>初代軟骨培養細胞による軟骨分化誘導系の構築

Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>, p53<sup>-/-</sup>軟骨細胞株 (RU-1、RU-22) を、10% ウシ胎仔血清を含む D-MEM 培地にてコラーゲンコート 24 well dish に撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfa1 発現用アデノウイルス及びコントロール用アデノウイルス (EGFP のみ発現用) を 15 時間感染させ、その後培地を交換し、

3～4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下又は非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>初代軟骨培養細胞は、10%ウシ胎仔血清を含むDulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL)にてコラーゲンコート24 well dishに撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルス及びコントロール用アデノウイルス(EGFPのみ発現用)を15時間感染させ、その後培地を交換し、3～4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下又は非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

サンプリングしたRNA調製用サンプルは、実施例1-(4)と同様の方法で、cDNAを調製し、PCR増幅モニター法を用いて、Runx2/Cbfa1、コラーゲナーゼ-3(MMP-13)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、骨シアロタンパク(BSP)、副甲状腺ホルモン受容体(PTH/PTHrPR)、X型コラーゲン、オステオポンチン(OSP)、オステオカルシン(OC)の発現を測定した。用いたPrimerの配列を表2に示す。

### (3) 結果及び考察

PCR遺伝子増幅モニター法の結果を図3～図8に示す。どの細胞株及び初代培養細胞においても、Runx2/Cbfa1の発現は1日目をピークとして、3日目以降はRunx2/Cbfa1の発現はある程度の発現レベルを維持しつつ、徐々に弱まっていった。Runx2/Cbfa1の発現誘導に伴い、軟骨の肥大化のマーカーであるX型コラーゲンの発現誘導は観察されなかったが、肥大化の初期マーカーであるPTH/PTHrPRの発現誘導はどの細胞株・初代培養細胞においても観察され、Runx2/Cbfa1による軟骨の分化誘導が示された。また、Runx2/Cbfa1の既知の下流遺伝子であるMMP-13、ALP、BSP、OSP、OCについては、OSP以外はRunx2/Cbfa1による強い誘導が観察された。OSPは血清のみでも誘導されることが知られているので、in vitroの培養系においては、Runx2/Cbfa1による誘導が観察されにくいことが考えられた。以上の結果より、本実験系は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の探索に非常に有用である

ことが明らかとなった。

サンプリングした RNA 調製用サンプルは、実施例 1-(4)と同様の方法で、cDNA を調製し、PCR 増幅モニター法を用いて、Runx2/Cbfa1、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH/PTHrPR)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、X 型コラーゲン (Type X collagen)、骨シアロタンパク (BSP)、インディアンヘッジホッグ (Ihh)、インターロイキン 11 (IL11)、HNOEL-iso、オステオカルシン (OC)、及びオステオポンチン (OSP) の発現を測定した。用いた Primer の配列を表 2 及び 3 に示す。Runx2/Cbfa1 は感染させたウィルス由来の遺伝子が発現していることを確認するために測定した。MMP13、ALP、BSP、Ihh、IL11、OC、及び OSP は Runx2 により発現が誘導されることが知られている既知の下流遺伝子である。これらの遺伝子の発現が誘導されていれば感染させたウィルス由来の Runx 2 が機能していること、及び軟骨の分化が促進していることが確認できる。PTH/PTHrPR 及び X 型コラーゲンは軟骨の分化に伴って発現が上昇することが知られている。従って、これらの遺伝子の発現が上昇すれば軟骨細胞が分化していることを示す。尚、PTH/PTHrPR は軟骨分化の比較的初期に、X 型コラーゲンは軟骨分化の後期に発現することが知られている。HNOEL-iso は我々が新たに見出した Runx 2 下流遺伝子のひとつとして測定した。

### (3) 結果及び考察

PCR 遺伝子増幅モニター法の結果を図 3～図 8 に示す。Runx2/Cbfa1 発現用アデノウイルスを感染させた場合を KS-GFP (黒丸)、コントロール用アデノウイルス (EGFP のみ発現用) を感染させた場合を GFP (白丸) で表示した。BMP2 を共存させた場合は (+BMP2) と表示した。どの細胞株及び初代培養細胞においても、Runx2/Cbfa1 の発現は 1 日目をピークとして、3 日目以降は Runx2/Cbfa1 の発現はある程度の発現レベルを維持しつつ、徐々に弱まっていった (図 3 A、図 5 A、図 7 A : Cbfa1)。Runx2/Cbfa1 の発現誘導に伴い、軟骨の肥大化のマーカである X 型コラーゲンの発現誘導は観察されなかったが (図 3 A、図 5 A、図 7 A : Type X Collagen)、肥大化の初期マーカである PTH/PTHrPR の発現誘導はどの細胞株・初代培養細胞においても観察され (図 3 A、図 5 A、図 7 A : PTH/PTHrPR)、



Runx2/Cbfa1 による軟骨の分化誘導が示された。また、Runx2/Cbfa1 の既知の下流遺伝子である MMP-13、ALP、BSP (図 3 A、図 5 A、図 7 A)、OSP、OC (図 4 B、図 6 B、図 8 B) については、OSP 以外は Runx2/Cbfa1 による強い誘導が観察された。OSP は血清のみでも誘導されることが知られているので、in vitro の培養系においては、Runx2/Cbfa1 による誘導が観察されにくいことが考えられた。これらの遺伝子の発現誘導は BMP2 存在下で増強された。生体内の軟骨組織では BMP 2 を含む様々な成長因子が存在し、軟骨細胞の増殖と分化を制御している。Runx2 による遺伝子の発現誘導が BMP2 存在下で増強されたことは、本実験が in vivo における軟骨分化も反映した系であることを示している。以上の結果より、本実験系は、Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の探索に非常に有用であることが明らかとなった。

#### [実施例 3] サブトラクション法による Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の取得

未分化間葉系細胞株 (C3H10T1/2) を用いて、サブトラクション法による Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の取得を行った。まず、Runx2/Cbfa1 を強く発現する C3H10T1/2 細胞株を樹立した (C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1)。次に C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 と C3H10T1/2 を用いて、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 細胞株に強く発現する遺伝子をサブトラクション法により、スクリーニングした。サブトラクション法は、CLONTECH PCR-Select™ cDNA Subtraction Kit を用いて、ユーザーマニュアルに従って行った。その結果、配列番号 1 1 で示される遺伝子 (RIKEN cDNA 2810002E22 gene (H NOEL-iso homolog)) が C3H10T1/2 と比べ、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1 で発現が強い遺伝子であることが判明した。

Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子であることを確認するため、RU-1、RU-22、Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>マウス由来初代軟骨培養細胞において、Runx2/Cbfa1 により HNOEL-iso homolog 遺伝子が誘導されているかどうかを PCR 増幅モニター法を用いて測定した。PCR 増幅モニター法の測定に用いた Primer を表 3 に示す。また、PCR 増幅モニター法による測定は、実施例 1-(4)と同様の方法で行った。その結果を図 4 A、図 6 A 及び図 8 A に示す。

その結果、RU-22 軟骨細胞株及び初代軟骨細胞において、Runx2/Cbfa1 により強く誘導されることが明らかとなった（図 4 A、図 6 A、図 8 A）。したがって、H NOEL-iso homolog 遺伝子も Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の一つであることが明らかとなった。

5

#### [実施例 4] DNA マイクロアレイによる解析

##### (1) RU-1 及び RU-22 軟骨細胞株を用いた DNA マイクロアレイ解析

RU-1 細胞株及び RU-22 細胞株をそれぞれコラーゲンコート 12 well plate に 10 well 撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfa1 発現用アデノウイルス及び対照ウイルス（GFP のみの発現用ウイルス）を感染させた。感染後 1 日目に、total RNA を ISOGEN により回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNA を調製した。その後、Oligotex-dT30<Super>mRNA Purification Kit (TAKARA) を用いて、添付のマニュアルに従い、poly A+RNA を調製し、DNA マイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNA マイクロアレイ解析は、クラボウの LifeArray（マウス遺伝子数：約 9500 遺伝子）により解析した。

15

##### (2) Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>由来初代軟骨培養細胞を用いた DNA マイクロアレイ解析

Runx2/Cbfa1<sup>-/-</sup>由来初代軟骨培養細胞をコラーゲンコート 12 well plate に 10 well 撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfa1 発現用アデノウイルス及び対照ウイルス（GFP のみの発現用ウイルス）を感染させた。感染後 1 日目に、total RNA を ISOGEN により回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNA を調製し、DNA マイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNA マイクロアレイ解析は、クラボウの CodeLink DNA miroArray（マウス遺伝子数：約 10000 遺伝子）により解析した。

20

##### (3) 結果

DNA マイクロアレイ解析により Runx2/Cbfa1 の強制発現に伴い誘導される遺伝子の一部を、図 9 に示す。各細胞株及び初代培養細胞において、Life Array においては、Runx2/Cbfa1 により制御されることが明らかとなっているアルカリフォスファターゼ（ALP）の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。ま

25

た、CodeLink DNA microarray においては、Runx2/Cbfa1 により誘導されることが明らかとなっているアルカリフォスファターゼ (ALP) 及びコラゲナーゼ-3 (MP-13) の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。

5    [実施例 5]    kEST 遺伝子の cDNA 配列の決定

15    15 日目のマウス胎児の骨格組織由来 RNA から、クローンテック社製 SMART™ RACE cDNA amplification kit を用いて製品説明書に従い cDNA を合成した。プライマーはマウス kEST の部分塩基配列 (AA397280) より合成し、製品説明書に従って RACE 法による cDNA の増幅を行った。得られた PCR 産物をエチジウムブロマイド  
20    入りの 1 %アガロースゲルで電気泳動を行い、このゲルを紫外線下で観察することにより DNA バンドを調べた。増幅されたフラグメントをゲルから切り取り、製品説明書に従い、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて精製した。精製フラグメントの塩基配列は製品説明書に従い、PE Applied Biosystems 社製 DNA シークエンサー (ABI PRISM™ 310 Genetic Analyzer) 及び ABI PRISM™ BigDye  
15    e Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit を用いて決定した。

マウス kEST cDNA の核酸塩基配列及び推定されるアミノ酸配列を配列番号 9 に示す。

20    [実施例 6]    PCR 遺伝子増幅モニター法による Runx2/Cbfa1 による誘導の確認  
細胞株及び初代培養細胞を用いた DNA マイクロアレイ解析により、軟骨細胞において Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子が明らかになった。次の段階として、これらの遺伝子が Runx2/Cbfa1 により再現性を持って誘導されるかどうかを実施例 2-(2) のサンプル (0 日目、1 日目、3 日目) を鋳型とした PCR 遺伝子増幅モニター法により、確認した。Runx2/Cbfa1 による誘導の確認は、DNA マイクロアレイ解析によりそれぞれの遺伝子の誘導が確認された細胞株若しくは初代培養細胞  
25    を用いて行った。PCR 遺伝子増幅モニター法は実施例 1-(4) と同様の方法で行った。発現解析に用いた Primer を表 3 に示す。

表3

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧 (2)

| マウス遺伝子名   | Primer 配列 |                        | 配列<br>番号 |
|---|-----------|------------------------|----------|
|   |           |                        |          |
| tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)   | Forward   | TGTGACAGCCAGCTCGAAAAC  | 75       |
|   | Reverse   | TGGAGAGCCAAGACTTTTCCA  | 76       |
| WNT1 inducible signaling pathway protein 2<br>(Wisp2)   | Forward   | GCCTGCCATTCTCAGCAAA    | 77       |
|   | Reverse   | ACACTGAATCCACCCAGGACA  | 78       |
| nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1<br>(Nolc1) (Nopp140)                                       | Forward   | CAAGTCCTTCCGGCATGAA    | 79       |
|   | Reverse   | CCAAAATCACCCCTTCCTTTGC | 80       |
| MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)   | Forward   | CTTGACAACACAGCAGCGTCA  | 81       |
|   | Reverse   | ACTTGAAGATGTGGAGGCCCA  | 82       |
| DNA segment, Chr 13, Wayne State University<br>123, expressed (k. EST)                                | Forward   | TGGTCAAGAAAGCACCAATGC  | 83       |
|   | Reverse   | CCACACACGCCATCTTTCTTC  | 84       |
| RIKEN cDNA 2810002E22 gene<br>(HNOEL-iso homolog)   | Forward   | TTGTCTATAACACCCGCCCTG  | 85       |
|   | Reverse   | CGGCGTGGAAAATAGGAGAGT  | 86       |
| BRP39   | Forward   | AGGAGAAGAAGCTGGCAGGAG  | 87       |
|   | Reverse   | CTTGATGGCGTTGGTGAGC    | 88       |
| hemopoietic cell kinase (HCK)   | Forward   | TGGGTACCGTATGCCTCGA    | 89       |
|   | Reverse   | TGTATTCAAAGGTGGGCCG    | 90       |
| lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)  | Forward   | TGCTGGGACATGTACCGTCAT  | 91       |
|   | Reverse   | CCAGATGCGGTAGCCATCA    | 92       |
| protein tyrosine phosphatase, receptor-type,<br>F interacting protein, binding protein 2<br>(PPFIBP2) | Forward   | GCCTTCTCTGTGCACGGAG    | 93       |
|   | Reverse   | GTGAGACCAGCCCAAAGACAC  | 94       |
| WNT1 inducible signaling pathway protein 1<br>(Wisp1)   | Forward   | ATGGGAGTTGGTAGGGACCG   | 95       |
|   | Reverse   | CATGGGAGGGTGATCCACTT   | 96       |
| placental growth factor (PIGF)  | Forward   | GGCTGCATTGAAGGCATGT    | 97       |
|   | Reverse   | AAGGGCAAACCTCCACAGGC   | 98       |
| UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypept<br>ide N-acetylgalactosaminyltransferase 3<br>(GALNT3)   | Forward   | TTACCCGGAAGCGTATGTGC   | 99       |
|   | Reverse   | GCCTCCCTGGTTATTCTCACC  | 100      |

その結果、どの遺伝子についても Runx2/Cbfa1 による発現誘導が確認され、DN  
A マイクロアレイ解析と同様の結果が、PCR 遺伝子増幅モニター法においても確認

された（図 10～図 12）。

〔実施例 7〕 Runx2/Cbfa1 下流遺伝子の野生型及び Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生期骨格における発現解析

5 DNA マイクロアレイ解析により Runx2/Cbfa1 により誘導されることが確認された遺伝子について、野生型及び Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生期骨格における発現解析を行った。まず野生型マウスの胎生 13.5 日目、15.5 日目、18.5 日目、及び Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生 18.5 日目のそれぞれの骨格より total RNA を調製し、cDNA 化を行った。total RNA 及び cDNA の調製は、実施例 1-(4)に記載の方法と同様に行った。次に、DNA マイクロアレイ解析により Runx2/Cbfa1 による誘導が確認された 12 遺伝子について、PCR 増幅モニター法により胎生期骨格における発現解析を行った。PCR 増幅モニター法は、実施例 1-(4)と同様の方法で行った。

その結果、13 遺伝子すべてについて、Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生 18.5 日目の発現は、野生型マウスの胎生 13.5 日目及び胎生 15.5 日目と比べて、抑制されていた（図 13 A 及び B～図 14 A、B 及び C）。Runx2/Cbfa1 欠損マウスは、骨格の分化が著しく遅延しており、Runx2/Cbfa1 欠損マウスの胎生 18.5 日目の骨格は、野生型マウスの胎生 13.5 日目若しくは 15.5 日目に相当することから、これら 13 遺伝子はすべて Runx2/Cbfa1 欠損マウスの骨格においては発現が抑制されており、したがって、Runx2/Cbfa1 により制御されていることが示唆された。

〔実施例 8〕 II 型コラーゲンプロモーターを用いた Wisp2 遺伝子トランスジェニックマウスの作製と軟骨における機能の検証

25 配列番号 3 に示されるマウス Wisp2 遺伝子について、II 型コラーゲンのプロモーターによる軟骨特異的発現トランスジェニックマウス（Wisp2 トランスジェニックマウス）を作製し、軟骨における機能に対する検証を行った。

(1) トランスジェニックマウス用コンストラクトの作製

マウス Wisp2 遺伝子は、下記の Forward Primer (F) 及び Reverse Primer (R)

を用いて野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を鋳型として PCR 法で増幅した。

<Wisp2>

F: 5' GCG GCC GCA CCA TGA GGG GCA ACC CAC TGA TC 3' (配列番号 1 0 1)

R: 5' GCG GCC GCC TAG AAG GCA CTG TTC CAT GA 3' (配列番号 1 0 2)

- 5      トランスジェニックマウス用のベクターは、上田らにより報告された Col2a1-based expression vector を用いた (J. Cell. Biol. (2001) 153, 87-99)。このベクターは、マウスの II 型コラーゲンプロモーター及びエンハンサーを含んでおり、軟骨特異的に発現することが確認されている。得られた PCR フラグメントは、Col2a1-based expression vector の NotI 部位に組み込み、トランスジェニックマウス作製のコンストラクトとした。
- 10

#### (2) トランスジェニックマウスの作製

- トランスジェニックマウス作製用コンストラクトを NarI 処理することにより、II 型コラーゲンプロモーター、発現遺伝子 (Wisp2)、エンハンサーを含むフラグメントを切り出した。フラグメントはアガロースゲルで精製後、F1 hybrid マウス (C57BL/6×C3H) から採取した受精卵の核にインジェクションした。インジェクション後の受精卵は仮親の子宮に入れ、帝王切開により胎仔を取り出し、肝臓よりゲノムを抽出し、PCR 法によりゲノムへの組み込みの確認を行った。また、上半身骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成後、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現強度の測定を行った。
- 15

#### 20      (3) 骨格の切片の作製、染色及び In situ hybridization

- 下半身の骨格は、切片を作成することにより、光学顕微鏡下での観察を行った。胎仔の下半身骨格は 4%パラホルムアルデヒド、0.1M リン酸緩衝液により、固定した。その後 7  $\mu$ m の切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色 (HE 染色) を行った。II 型コラーゲン (Col2a1)、PTH レセプター 1 (Pthr1)、X 型コラーゲン (Col10a1)、オステオポンチンの in situ hybridization は、既報のプロ
- 25
- ープを使用して定法に従って実施した (Dev Dyn. 1999 Apr;214(4):279-90)。

#### (4) 結果及び考察

Wisp2 トランスジェニックマウスの外観は野生型と比較してわずかに小さかつ

た。胎生期 16.5 日目の Col2a1、Pthrl、Col10a1、及びオステオポンチンの発現を in situ hybridization 法により解析した結果を図 15 に示す。野生型 (Wt) と Wisp2 トランスジェニックマウス (Wisp2 tg) でこれらの遺伝子の発現に顕著な差は認められなかった。野生型と Wisp2 トランスジェニックマウスの胎生期 16.5 日目の骨格切片の HE 染色像を図 16 A 及び B に示す。野生型 (WT; A) では、既に軟骨に血管が侵入しているのに対し、Wisp2 トランスジェニックマウス (WISP2; B) においては、ボーンカラー (bone collar) は形成されているものの、肥大化層が野生型と比べて短く、血管浸潤も見られず、軟骨分化及び内軟骨骨化の遅延が観察された。したがって、Wisp2 遺伝子は、軟骨分化に対して抑制的に作用することが考えられた。

[実施例 9] II 型コラーゲンプロモーターを用いた Nopp140、Tem8、HCK 及び GALNT3 遺伝子遺伝子トランスジェニックマウスの作製と軟骨における機能の解析

配列番号 5 に示されるマウス Nopp140 遺伝子、配列番号 1 に示されるマウス Tem8 遺伝子、配列番号 15 に示される HCK 遺伝子及び配列番号 25 に示される GALNT3 については、II 型コラーゲンのプロモーターによる軟骨特異的発現トランスジェニックマウスを作製し、軟骨における機能について、更なる解析を行った。

#### (1) トランスジェニックマウス用コンストラクトの作製

マウス Nopp140 遺伝子、マウス Tem8 遺伝子、マウス HCK 遺伝子及びマウス GALNT3 遺伝子は下記の Forward Primer (F) 及び Reverse Primer (R) を用いて PCR 法により増幅した。鋳型としてはマウス Nopp140 遺伝子については野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を、マウス Tem8 遺伝子については野生型マウス胎生 13.5 日骨格の cDNA を、マウス HCK 遺伝子については野生型マウス胎生 15.5 日骨格 cDNA を、マウス GALNT3 遺伝子については野生型マウス胎生 15.5 日骨格 cDNA を鋳型として用いた。HCK は、constitutive active form (499Tyr→Phe) を既報の文献に従って作製した (J. Exp. Med. (2002) Vol. 196, No. 5; 589-604)。

<Nopp140>

F: 5'-GAC GCG TTG CGG CCG CAG CAT GGC GGA TAC CGG CTT -3' (配列番号 103)

R: 5'-AAA GGA TGG CGG CCG CTC ACT CGC TGT CGA ATT TGA -3' (配列番号 104)

<Tem8>

F: 5'-GCG GCC GCA GCA TGG ACC GCG CGG GGC GC -3' (配列番号 105)

R: 5'-ATG CAT CTA GAC AGA AGG CCT TGG AGG AG -3' (配列番号 106)

5 <HCK>

F: 5'-GCG GCC GCA GGA TGG GAT GCG TGA AGT CCA GG -3' (配列番号 107)

R: 5'-GCG GCC GCT CAA GGC TGC TGC TGG AAC TGG CTC TCA GTG GCC GT -3' (配列番号 108)

<GALNT3>

10 F: 5'-GCG GCC GCA GAA TGG CTC ACC TTA AGG GAC TA -3' (配列番号 109)

R: 5'-GCG GCC GCT TAT TCA TTT TGG CTA AAA ATC CA -3' (配列番号 110)

各遺伝子のトランスジェニックマウス用のベクターは実施例 8 に記載の Col2a1-based expression vector を用いて、実施例 8 と同様の方法で作製した。

## (2) トランスジェニックマウスの作製

15 Nopp140、HCK 及び GALNT3 遺伝子に関しては、トランスジェニックマウス作製用コンストラクトを NarI で、Tem8 遺伝子の場合は Pvu-II で処理することにより、II 型コラーゲンプロモーター、発現遺伝子、エンハンサーを含むフラグメントを切り出した。フラグメントはアガロースゲルで精製後、F1 hybrid マウス (C57BL/6×C3H) から採取した受精卵の核にインジェクションした。インジェクション後の

20 受精卵は仮親の子宮に入れ、帝王切開により胎仔を取り出し、肝臓よりゲノムを抽出し、PCR によりゲノムへの組込みの確認を行った。また、上半身骨格より total RNA を抽出し、cDNA を合成後、PCR 遺伝子増幅モニター法により、発現強度の測定を行った。胎児骨格は、アリザリンレッド及びアルシアンブルーで染色した (Cell (1997), 89, 755-764)。

## 25 (3) 骨格の切片の作製

下半身の骨格は、切片を作成することにより、光学顕微鏡下での観察を行った。胎仔の下半身骨格は 4% パラホルムアルデヒド/0.1M リン酸緩衝液により固定した。その後 7 μm の切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色 (HE 染色)



により骨格の解析を行った (Cell (1997), 89, 755-764)。ヘマトキシリン-エオジン-コッサ染色 (HE-Kossa 染色) を実施し、石灰化部位を黒色で染色することにより、骨格と石灰化の解析を実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。軟骨のマトリックスは、サフラニンO染色、PAS 染色により解析した (Cell (1997), 89, 755-764)。アポトーシスの解析は tunnel 染色により実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。細胞増殖の解析は、BrdU 染色により実施した (Cell (1997), 89, 755-764)。in situ hybridization は、既報のプロープを使用して定法に従って実施した (Dev Dyn. 1999 Apr;214(4):279-90)。

#### (4) 結果及び考察

10 Nopp140 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観を図 1 7 A に、脛骨と大腿骨の関節部位の切片の HE 染色像を図 1 7 B に示す。野生型マウス (Wt) と比較して Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140tg) は、非常に手足が短く、顎が小さい外観が示された (図 1 7 A、下)。また、HE 染色によると、Nopp140 トランスジェニックマウス (Nopp140tg) においては、本来の増殖軟骨細胞層での細胞層の乱れが観察され、この部分での分化促進が示唆された (図 1 7 B、下)。したがって、Nopp140 遺伝子は、軟骨分化に対して促進的に作用することが考えられた。

20 Tem8 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の頭の外観を図 1 8 A に、骨格染色像を図 1 8 B に示す。正常マウス (Wild type) と比較して Tem8 トランスジェニックマウス (Tem8) は顎の形成が不十分であり (図 1 8 A、右)、四肢が短い (図 1 8 B、右) という外観上の特徴を示した。HE 染色した切片の観察によると、本来の骨化が進行するのとは別の部位 (異所性) での石灰化が認められ、このマウスにおいては軟骨の異常な分化が起こっていることが示された。また、Tem8 トランスジェニックマウスでは野生型と比較して、tunnel 染色陽性のアポトーシスを起こしている軟骨細胞が増加していた。このアポトーシス陽性細胞はオステオポンチンを発現しており、軟骨の異常な分化を伴ったアポトーシスが誘導されていると考えられた。これらの結果から、Tem8 遺伝子は、軟骨分化に対して促進的に作用することが考えられた。

HCK トランスジェニックマウスの胎生 14.5 日目の外観を図 19 A-②に、骨格染色像を図 19 A-①に示す。また、図 19 A と B においては、HE 染色像 (図 19 B-①) 及び I 型コラーゲン (Col1a1 : 図 19 B-②)、II 型コラーゲン (Col2a1 : 図 19 B-③)、X 型コラーゲン (Col10a1 : 図 19 B-④)、オステオポンチン (図 19 B-⑤)、インディアンヘッジホッグ (Ihh : 図 19 B-⑥)、PTH レセプター (Pthr1 : 図 19 B-⑦)、Hck (図 19 B-⑧)、MMP13 (図 19 C-①)、BSP (図 19 C-②)、VEGF (図 19 C-③) の各プローブを用いた *in situ hybridization* による発現解析、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析 (図 19 C-④) を示す。HCK トランスジェニックマウス (Tg) は野生型 (Wt) と比較して、身体が小さく、腹部が突き出ており、四肢が太く短かった (図 19 A-②)。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった (図 19 A の①)。また、Ihh 及び Col10a1 を発現する分化の進んだ軟骨細胞の数は少なかった (図 19 -⑥及び④)。Col2a1 と Pthr1 の発現は拡張した組織の中に認められた (図 19 -③及び⑦)。最終分化した肥大軟骨及び骨芽細胞のマーカーであるオステオポンチンは、軟骨組織で発現が上昇していた (図 19 B-⑤)。通常は軟骨には発現が認められない Col1a1 が軟骨組織に発現していた (図 19 B-②)。通常は骨芽細胞に発現する BSP の発現は低下していた (図 19 C-②)。軟骨への血管侵入を誘導することが知られている MMP13 と VEGF の発現は上昇していた (図 19 C-①及び③)。また、通常は最終分化した軟骨細胞に侵入する TRAP 陽性の破骨細胞が、未分化な軟骨に侵入していた (図 19 C-④)。BrdU 染色では組織中の細胞増殖が亢進していることが明らかになった。

HCK トランスジェニックマウスの胎生 16.5 日目の HE 染色 (HE) 及び II 型コラーゲン (Col2a1)、PthRP、X 型コラーゲン (Col10a1) の *in situ hybridization* による発現解析を図 20 に示す。HCK トランスジェニックマウスの脛骨では、組織化されていない異常な細胞増殖により、正常な成長軟骨板が形成されず、長軸方向への成長が異常であった (図 20-HE、下段)。Col2a1 の発現は拡張した組織の中に認められた (図 20-Col1a1、下段)。通常、分化の進んだ軟骨細胞に発

現する PthRP と Col10a1 の発現は低下していた (図 2.0 - PthRP 及び Col10a1、各下段)。

図 2.1 A~C に HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (図 2.1 A)、骨格染色像 (図 2.1 B)、HE 染色 (図 2.1 C) の結果を示す。図 2.2 A は

5 HCK トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観 (図 2.2 A-①)、骨格染色像 (図 2.2 A-②) の結果を示す。また、図 2.2 B 及び C には HE-Kossa 染色 (図 2.2 B-①) 及び I 型コラーゲン (Col1a1: 図 2.2 B-②)、II 型コラーゲン (Col2a1: 図 2.2 B-③)、X 型コラーゲン (Col10a1 図 2.2 B-④)、オステオポンチン (Osteopontin: 図 2.2 B-⑤)、オステオカルシン (Osteocalcin: 図 2.2 B-⑥)、PTH レセプター (Pthr1: 図 2.2 B-⑦)、インディアン-ヘッジホッグ (Ihh: 図 2.2 B-⑧)、Hck (図 2.2 C-①)、MMP13 (図 2.2 C-②)、BSP

(図 2.2 C-③) の in situ hybridization による発現解析結果、並びに TRAP 染色による破骨細胞の解析 (図 2.2 C-④) とサフラニン O 染色によるプロテオグリカンの解析 (図 2.2 C-⑤) を示す。HCK トランスジェニックマウス (Tg)

15 は野生型 (Wt) と比較して、身体が小さく、腹部が突き出ており、四肢が太く短かった (図 2.2 A-①)。また、鼻と上顎の間が分裂しており、鼻と上顎の融合過程が阻害されていた。軟骨性頭蓋及び鼻軟骨では、膜性骨が拡張された軟骨性の領域で覆われていた。内軟骨性骨で近位-遠位軸の方向性が失われており、異常な形状を示した。成長版は組織化されておらず、関節は癒合していた。骨格染色ではアリザリンレッドで染色される石灰化組織が減少、アルシアンブルーで染色される細胞外マトリックスが増加していることが明らかになった (図 2.2 A-②)。また HE 染色像においてはこの HCK トランスジェニックマウスの軟骨細胞は未熟であり、その周辺で間葉系細胞の侵入、増殖が認められた (図 2.2 B-①)。

20 Col2a1 を発現する軟骨細胞は減少しており、骨は正常な過程を経ずに間葉系細胞の侵入と増殖を伴って形成されていた (図 2.2 B-②)。Ihh、Pthr1 及び Col10a1 の発現も低下していた (図 2.2 B-③及び⑦並びに④)。Col1a1 は骨組織に発現しており、オステオポンチンは広範囲に分布していた (図 2.2 B-②及び⑤)。一方、成熟した骨芽細胞のマーカーであるオステオカルシンはほとんど発現して

おらず、骨組織を形成する細胞が未成熟であると考えられた（図 2 2 B-⑥）。  
ボーンカラー（bone collar）は組織化されておらず、多数の血管と間葉系細胞の  
侵入により連続性が失われていた。また、この血管と間葉系細胞の侵入は TRAP  
陽性の破骨細胞の増加によってサポートされていると考えられた（図 2 2 C-④）。

- 5 サフラニンO染色の結果から、軟骨組織のプロテオグリカンが正常であると考え  
られた（図 2 2 C-⑤）。これらの結果より HCK 遺伝子は軟骨細胞に対しては増  
殖を亢進し分化を抑制すると考えられた。

GALNT3 トランスジェニックマウスの胎生 18.5 日目の外観を図 2 3 B に示す。

- 正常マウス（Wt）と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）  
10 は身体が小さく、四肢が短く、胸部は小さく、腹部は突き出ている。図 2 4 は骨  
格染色の結果を示しており、正常マウス（Wild type）と比較して GALNT3 トラン  
スジェニックマウス（Galnt3 tg）は胸郭が小さく、内軟骨性骨化による石灰化し  
た骨が顕著に減少していた。図 2 5 A 及び B は胎生 16.5 日目の脛骨の HE-Kossa  
染色での所見を示すが（図 2 5 B は同図 A の拡大像）、野生型（Wt）では血管侵  
15 入が始まっているが、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）ではそれ  
が遅れており、関節腔の形成も不十分であった（図 2 5、右）。図 2 6 は II 型コ  
ラーゲン（Col2a1）の in situ hybridization の解析結果を示すが、正常マウス  
（Wild type）と比較して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）では  
II 型コラーゲンの発現は異常な分布を示した。図 2 7 は X 型コラーゲンの in si  
20 tu hybridization の解析結果を、図 2 8 はオステオポンチン in situ hybridiza  
tion の解析結果を示すが、X 型コラーゲン及びオステオポンチンの発現は野生型  
（Wild type）、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）ともに肥大軟骨  
で認められた。アグリカン（Aggrecan）の mRNA の発現を示す in situ hybridiza  
tion の解析結果を図 2 9 A（mRNA）に、タンパク質レベルでの発現を示す免疫組  
25 織染色像を図 2 9 B（protein）に示す。アグリカンは野生型マウス（wt）と比較  
して、GALNT3 トランスジェニックマウス（Galnt3 tg）で若干上昇していたが（図  
2 9 A）、タンパクレベルでは減少していた（図 2 9 B）。胎生 16.5 日目の脛骨  
のサフラニンO染色の結果を図 3 0 に示すが、この結果から野生型（wild type）

と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) は染色性が顕著に低下しており、プロテオグリカン含量が顕著に減少していることが明らかとなった。

胎生 18.5 日目の距骨の PAS 染色像を図 3 1 A 及び B に示す(図中の B は A の拡大像)。この結果から野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス

- 5 (Galnt3 tg) は染色性が増加しており、ムチン様の糖タンパク質が増加していることが明らかになった。胎生 18.5 日目の脛骨のフィブロネクチンの免疫染色を図 3 2 に示すが、この結果から野生型と比較して GALNT3 トランスジェニックマウスでは軟骨細胞間の距離が狭く、細胞外マトリックス量が低下していることが明らかになった。BrdU ラベルにより軟骨細胞増殖を検討した結果の像を図 3 3 A に、
- 10 BrdU の取り込み量をグラフしたものを図 3 3 B に示す。これらの結果から野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨細胞の増殖が亢進していることが明らかになった。また Tunnel 染色の結果の像を図 3 4 に示すが、この結果からは野生型 (wt) と比較して GALNT3 トランスジェニックマウス (Galnt3 tg) では軟骨のアポトーシスが亢進していることが明らかになった。
- 15 これらのことから、GALNT3 遺伝子は軟骨組織自体の形成を抑制する作用を持つことが考えられた。関節軟骨は 80% の水分、20% のマトリックスとわずかな軟骨細胞により構成されている。マトリックスはコラーゲン (乾燥重量の 60%) とプロテオグリカン (乾燥重量の 10%) から構成される。プロテオグリカンは 95% のグルコサミノグリカンと呼ばれる多糖類 (GAG) と 5% のタンパク質からできて
- 20 おり、大量の水を保持してゲル状物質となる。このプロテオグリカンの水分保持能力によって実に軟骨の 80% は水分を含み、関節軟骨に弾性と硬さを与えることができる。プロテオグリカン含量の減少により水分保持能が低下すると軟骨の弾性が失われ組織破壊につながると考えられる。したがって、GALNT3 トランスジェニックマウスで認められた軟骨組織形成抑制及びプロテオグリカン含量の低下は、
- 25 変形性関節症に関連した変化である可能性が考えられた。

これらの所見から、Nopp140 遺伝子及び Tem8 遺伝子は軟骨分化を亢進することによって変形性関節症の病態形成を進行させる可能性が示された。また逆に HCK 遺伝子は軟骨分化を抑制することことから変形性関節炎の病態を抑制する可能性

を持つ。GALNT3 遺伝子については軟骨組織自体の形成を抑制することから、二次的には軟骨分化を抑制するものの、変形性関節症においては病態の進行に關与する可能性が示された。

- 5 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

### 産業上の利用可能性

- 10 病態に關連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で發現させることにより、病態に關連した遺伝子を取得する方法、好ましくは Runx2/Cbfa1 を Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は初代軟骨培養細胞で發現させることにより骨及び／又は關節疾患關連遺伝子、好ましくは変形性關節症關連遺伝子を取得する方法を提供するものである。この方法で取得した Runx2/Cbfa1 下流遺伝子及びその遺伝子がコードするポリペプチドは、軟骨分化を制御する機能を持ち、
- 15 骨及び／又は關節疾患（好ましくは変形性關節症）の医薬品となりうる。さらに、骨及び／又は關節疾患（好ましくは変形性關節症）の医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、骨及び／又は關節疾患（好ましくは変形性關節症）のモデル動物を提供するものである。本發明により提供されるものは、骨及び／又は關節疾患（好ましくは変形性關節症）の臨床・基礎の医薬品・医療品の領域にお
- 20 いて、大きな有用性を提供する。

### 配列表フリーテキスト

配列番号 53～114：合成オリゴヌクレオチド

## 請 求 の 範 囲

1. 病態に関連した転写因子を、該転写因子の欠失した細胞株又は初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする病態関連遺伝子の取得方法。
2. Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする Runx2/Cbfa1 に関する病態の関連遺伝子の取得方法。
3. Runx2/Cbfa1 を、Runx2/Cbfa1 欠損軟骨細胞株又は Runx2/Cbfa1 欠損初代培養細胞で発現させ、その際に発現が誘導又は抑制される遺伝子をスクリーニングすることを特徴とする軟骨分化制御関連遺伝子の取得方法。
4. スクリーニング法が、サブトラクション法又は DNA チップ法である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。
5. Runx2/Cbfa1 欠損マウス由来の初代軟骨細胞又は培養軟骨細胞。
6. Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞。
7. 産業技術総合研究所特許生物寄託センターに、FERM BP-10137 の受託番号で寄託されている RU-1 株、又は FERM BP-10138 の受託番号で寄託されている RU-22 株である、請求項 6 に記載の Runx2/Cbfa1 及び p53 欠損マウス由来軟骨細胞株。
8. 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、又は 25 に示される塩基配列を有し、Runx2/Cbfa1 の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチド。
9. 配列番号 9 に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド。
10. 配列番号 1 に示される塩基配列を有し、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
11. 配列番号 3 に示される塩基配列を有し、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
12. 配列番号 5 に示される塩基配列を有し、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

- 1 3. 配列番号 1 5 に示される塩基配列を有し、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
- 1 4. 配列番号 2 5 に示される塩基配列を有し、軟骨組織形成抑制作用を有する  
5 タンパク質をコードするポリヌクレオチド。
- 1 5. 配列番号 2 7、2 9、3 1、3 3、3 5、3 7、3 9、4 1、4 3、4 5、  
4 7、4 9、又は 5 1 に示される塩基配列を有する、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドのヒトホモログポリヌクレオチド。
- 1 6. 請求項 8 ～ 1 5 のいずれかに記載のポリヌクレオチドのコードするポリペ  
10 プチドと 65% 以上の相同性を有し、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。
- 1 7. 請求項 8 ～ 1 5 のいずれかに記載のポリヌクレオチド又はその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであり、軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチ  
15 ド。
- 1 8. 請求項 8 ～ 1 7 のいずれかに記載のポリヌクレオチド又はその相補鎖を含む組換え DNA ベクター。
- 1 9. 請求項 1 8 に記載の組換え DNA ベクターを用いて形質転換した形質転換体。
- 2 0. 配列番号 2、4、6、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、  
20 2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、4 0、4 2、4 4、4 6、  
4 8、5 0、又は 5 2 に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド。
- 2 1. 配列番号 2、4、6、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、  
2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、4 0、4 2、4 4、4 6、  
4 8、5 0、又は 5 2 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のア  
25 ミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド。
- 2 2. 配列番号 2、4、6、8、1 0、1 2、1 4、1 6、1 8、2 0、2 2、  
2 4、2 6、2 8、3 0、3 2、3 4、3 6、3 8、4 0、4 2、4 4、4 6、



48、50、又は52に示されるアミノ酸配列と少なくとも65%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含み、かつ軟骨分化を促進又は抑制する作用を有するポリペプチド。

23. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するアンチセンスポリヌクレオチド。

24. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するRNAi分子。

25. 請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチドに対する抗体。

26. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1)請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程。

(2)前記遺伝子の発現レベルを測定する工程。

(3)候補化合物を接触させない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

27. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1)請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に発現するレポーター遺伝子とを含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程。

(2)前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程。

(3)候補化合物を接触させない対照と比較して、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

28. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

(1)被験動物に候補化合物を投与する工程。

(2)前記被験動物の生体試料における、請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の発現強度を測定する工程。

(3) 候補化合物を投与しない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

29. 次の(1)～(3)の工程を含む、骨及び／又は関節疾患の治療薬及び／又は予防薬のスクリーニング方法。

5 (1) 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子によってコードされるタンパク質と候補化合物を接触させる工程。

(2) 前記タンパク質の活性を測定する工程。

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、前記タンパク質の活性を低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

10 30. 請求項26～29のいずれかに記載のスクリーニング方法によって選択される化合物。

31. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、  
15 請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする医薬組成物。

32. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、  
20 請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする骨及び／又は関節疾患の予防及び／又は治療剤。

33. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節症である請求項32に記載の予防及び／又は治療剤。

25 34. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載

載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする疾病の診断薬組成物。

35. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチド、請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする骨及び／又は関節疾患の診断薬組成物。

36. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節炎である請求項35に記載の診断薬組成物。

37. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子の発現強度を増強又は低下させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニック動物。

38. 請求項8～17のいずれかに記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子を、II型コラーゲンプロモーターを用いて発現させた骨及び／又は関節疾患のモデル用トランスジェニックマウス。

39. 請求項18に記載のDNAベクター、請求項19に記載の形質転換体、請求項20～22のいずれかに記載のポリペプチド、請求項23に記載のアンチセンスポリヌクレオチド、請求項24に記載のRNAi分子、請求項25に記載の抗体、及び請求項30に記載の化合物のうち、少なくとも1つを投与することによる骨及び／又は関節疾患のモデル動物作製方法。

40. 骨及び／又は関節疾患が変形性関節症である請求項39に記載のモデル動物作製方法。

図 1

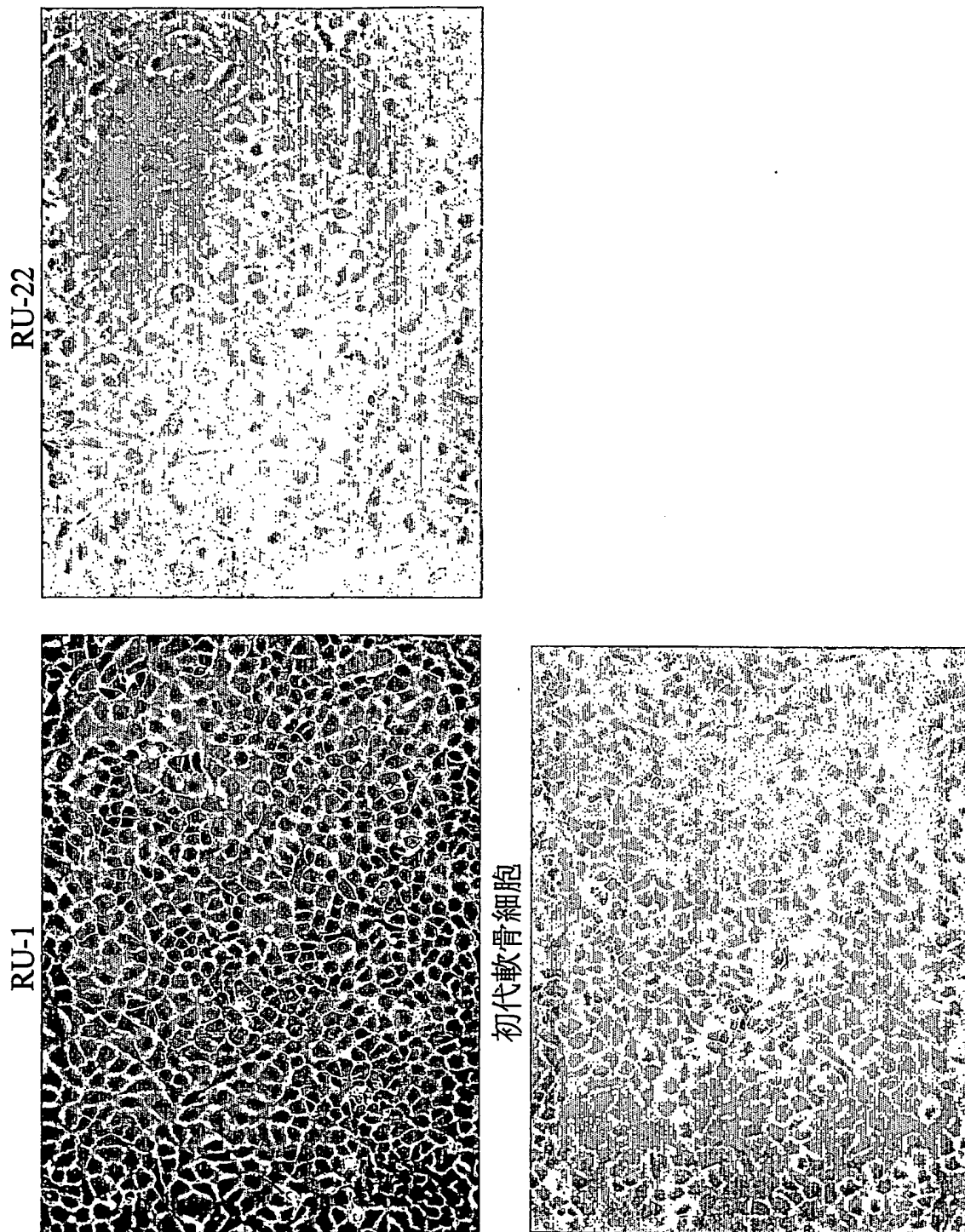


図2

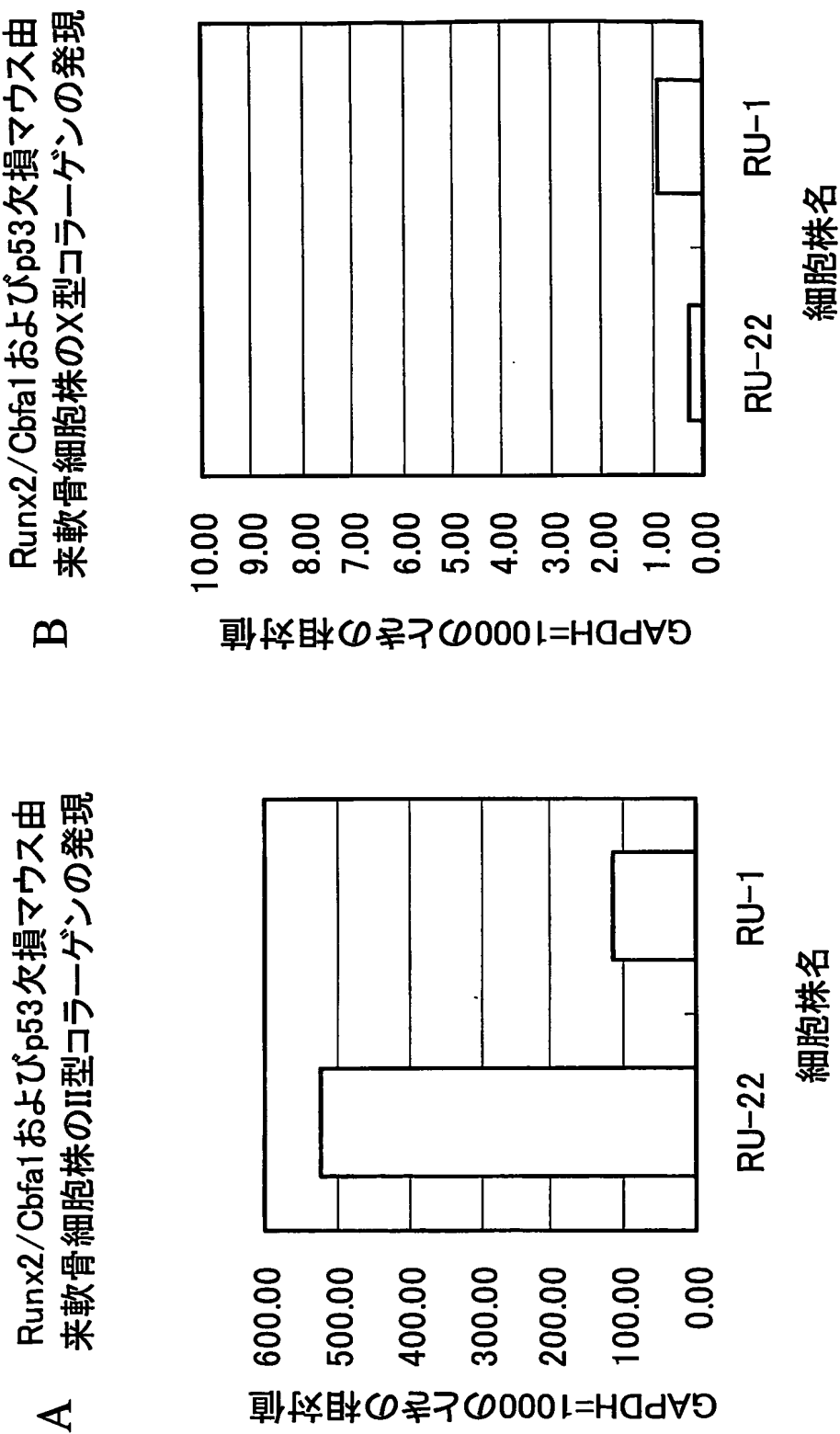
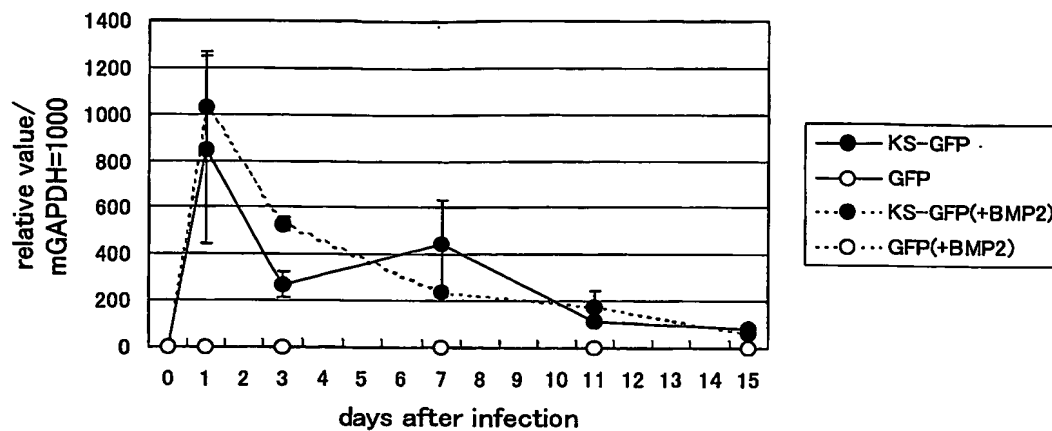


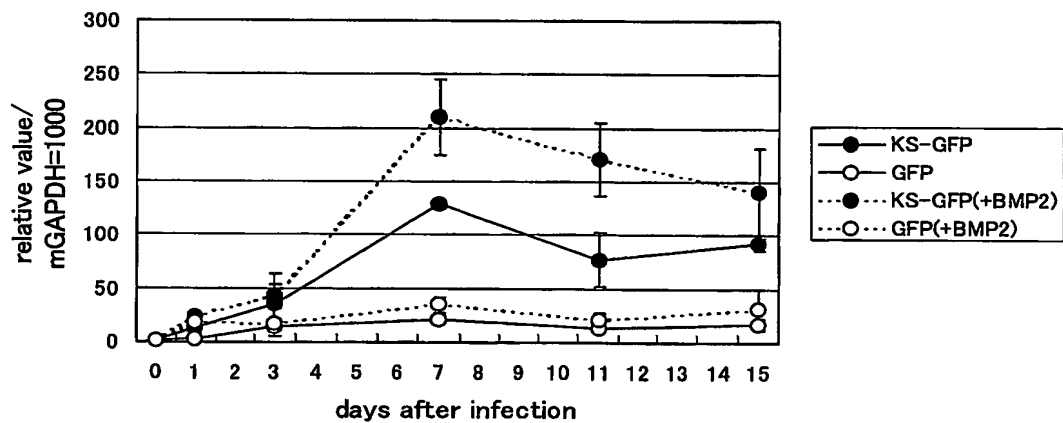
図 3

A

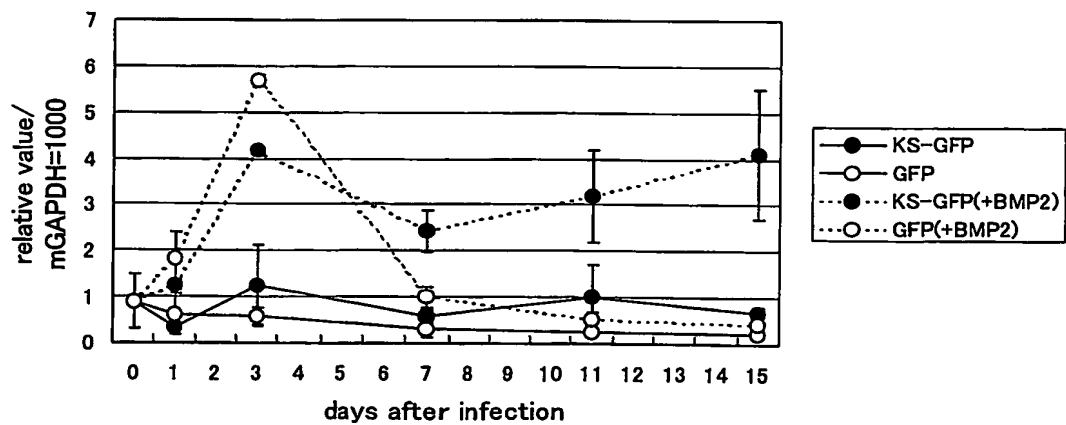
Cbfa1



PTH/PTHrPR



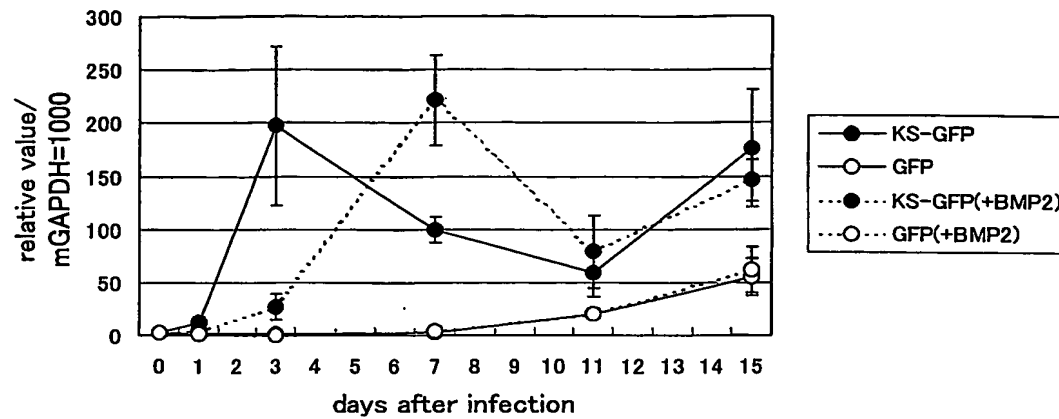
TypeX Collagen



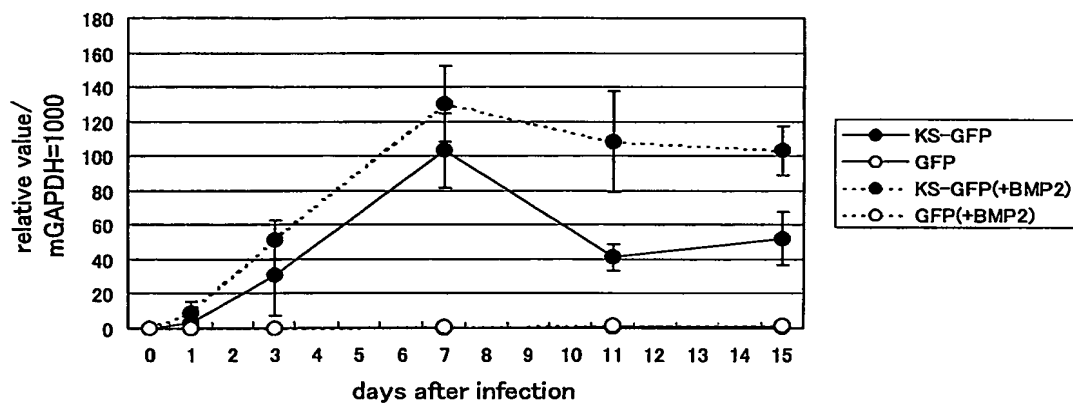
## 図3 (続き)

B

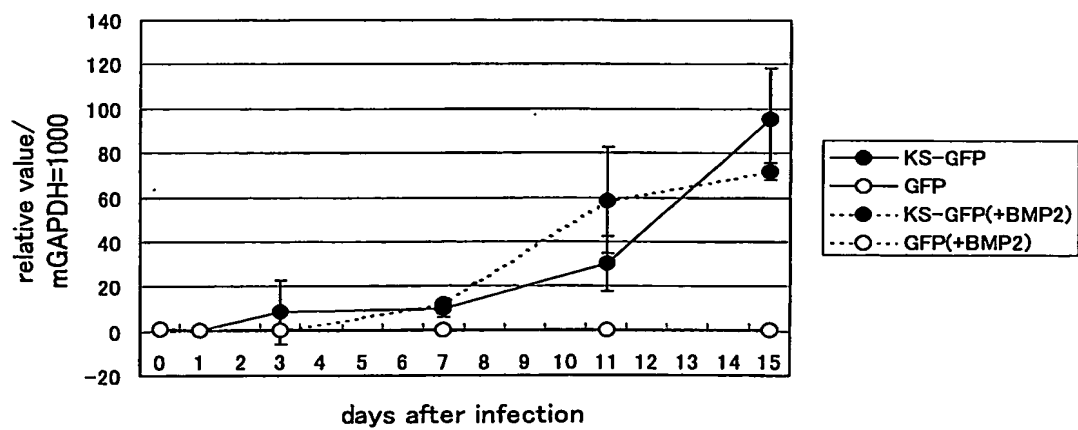
## MMP13



## ALP



## BSP



## 図 4

A

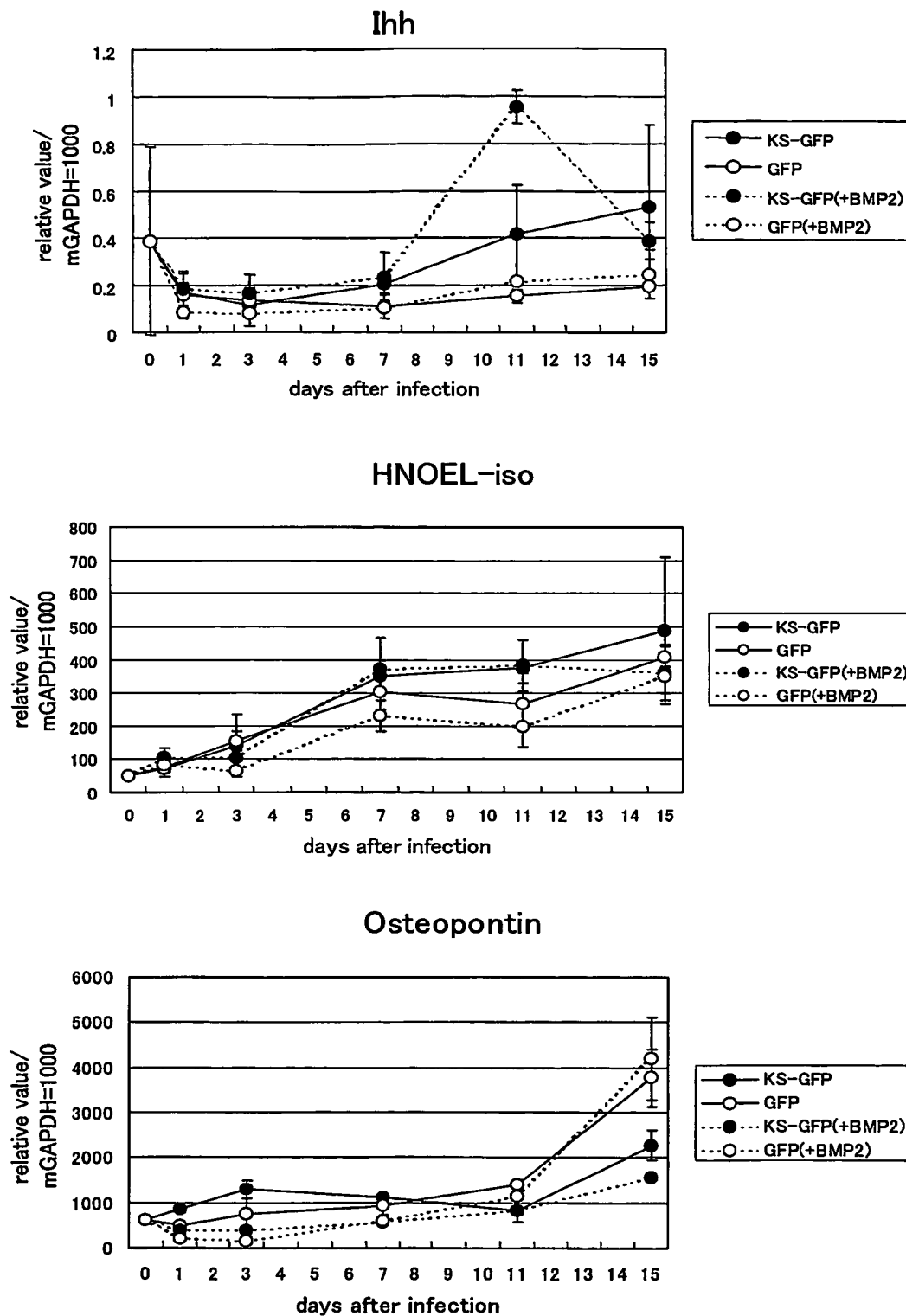
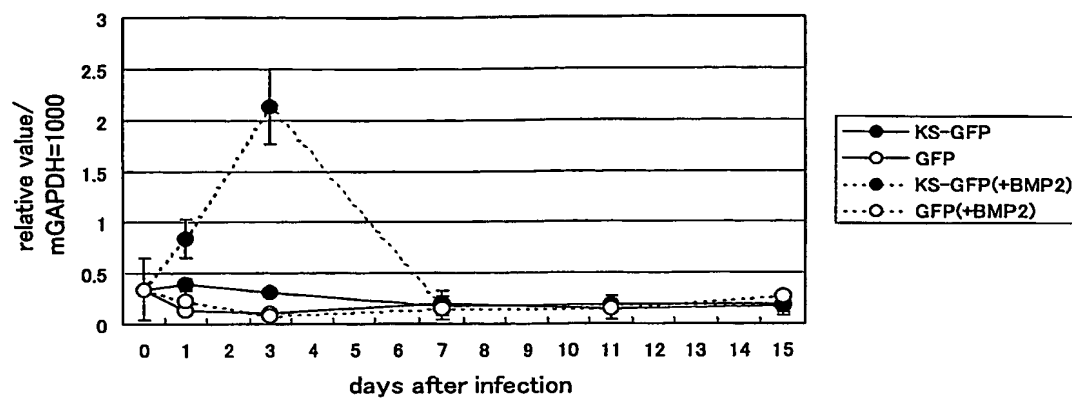




図 4 (続き)

B

IL11



Osteocalcin

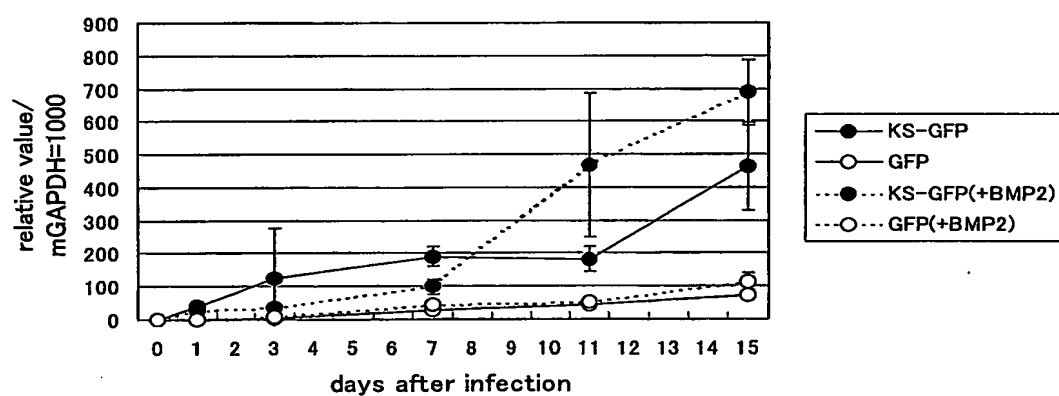
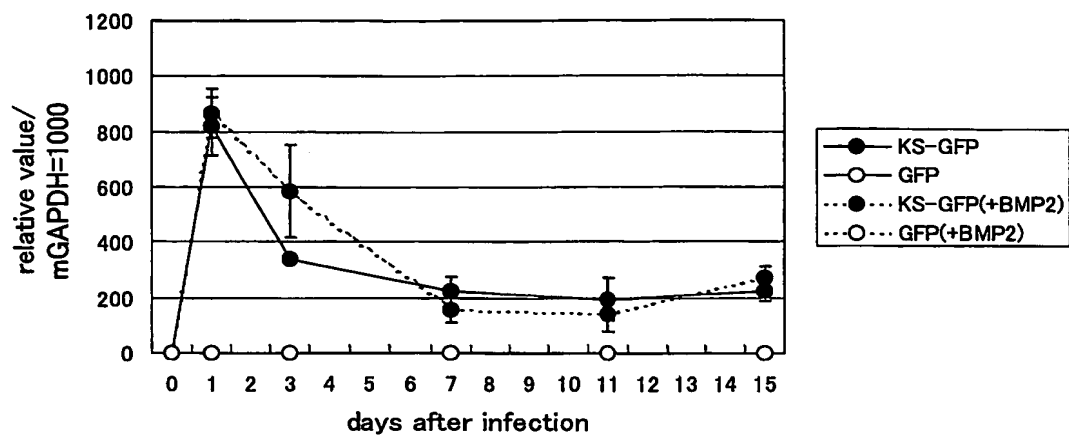


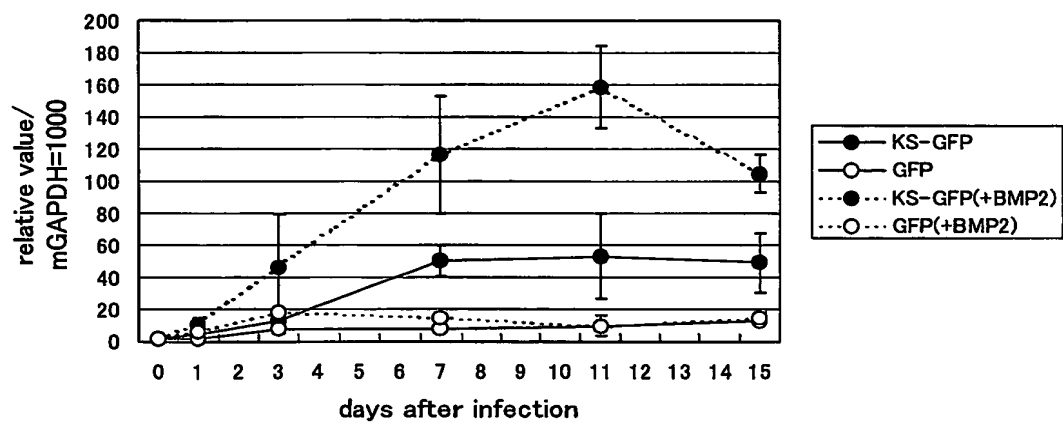
図 5

A

Cbfa1



PTH/PTHrPR



TypeX Collagen

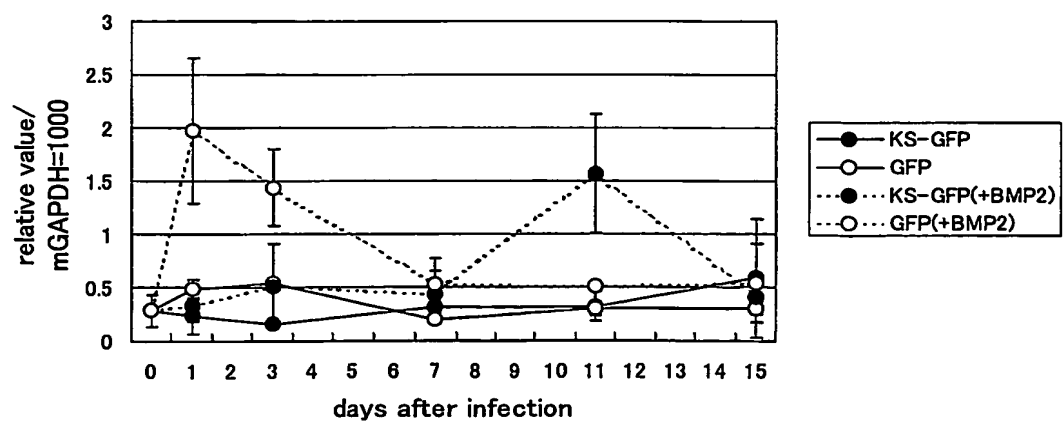
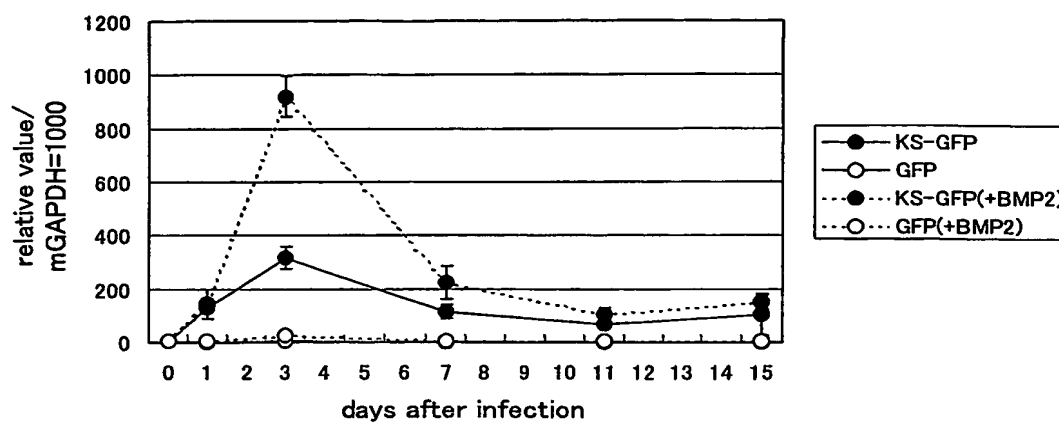


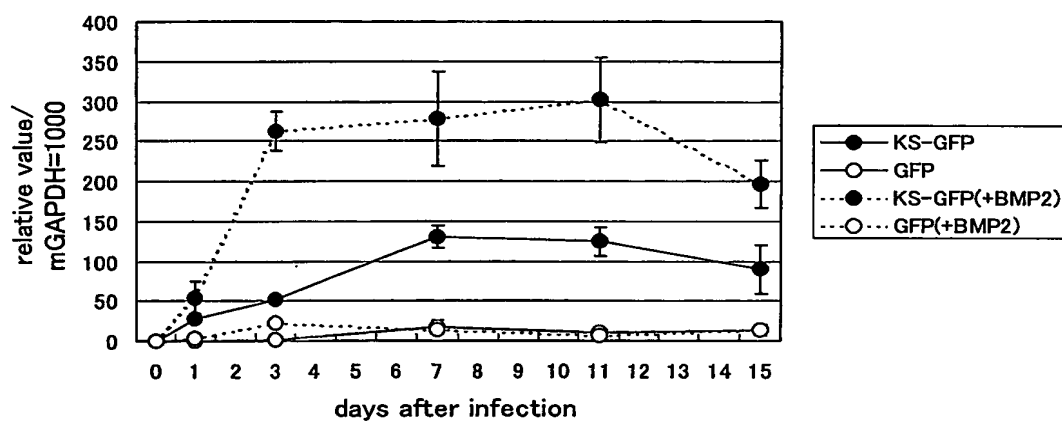
図 5 (続き)

B

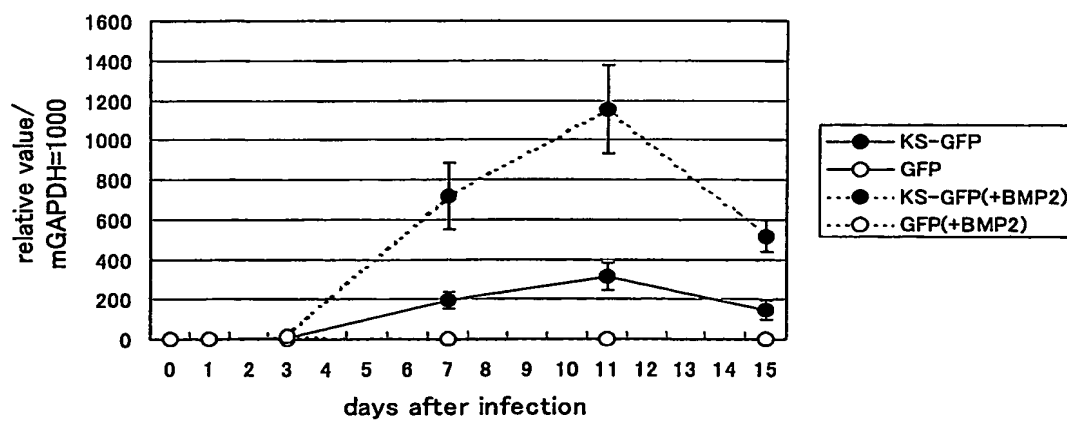
## MMP13



## ALP



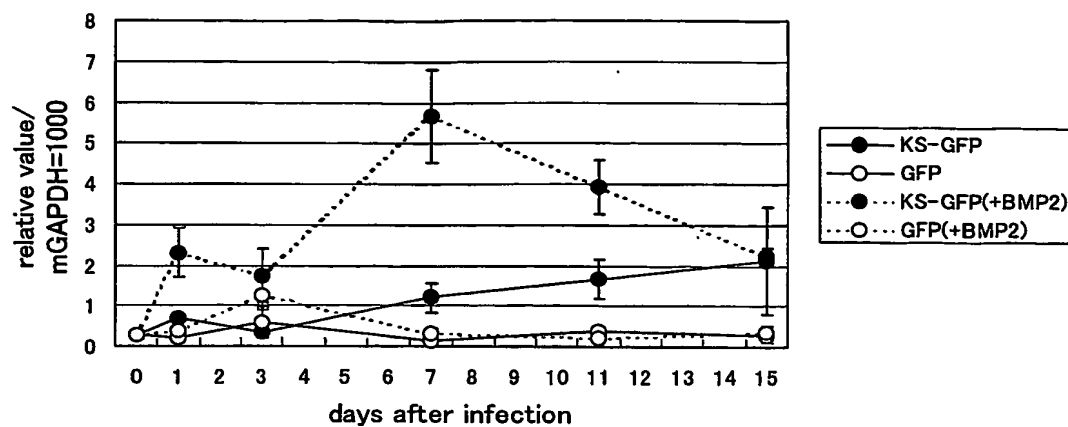
## BSP



## 図 6

A

Ihh



HNOEL-iso

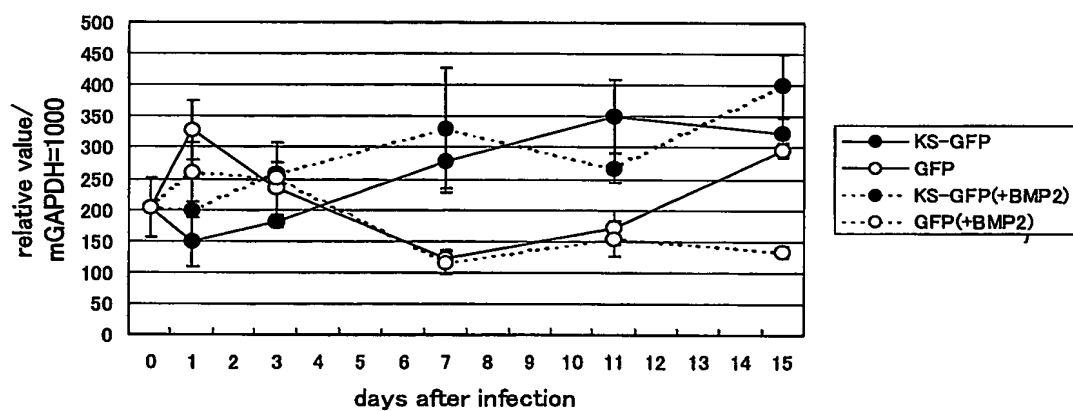
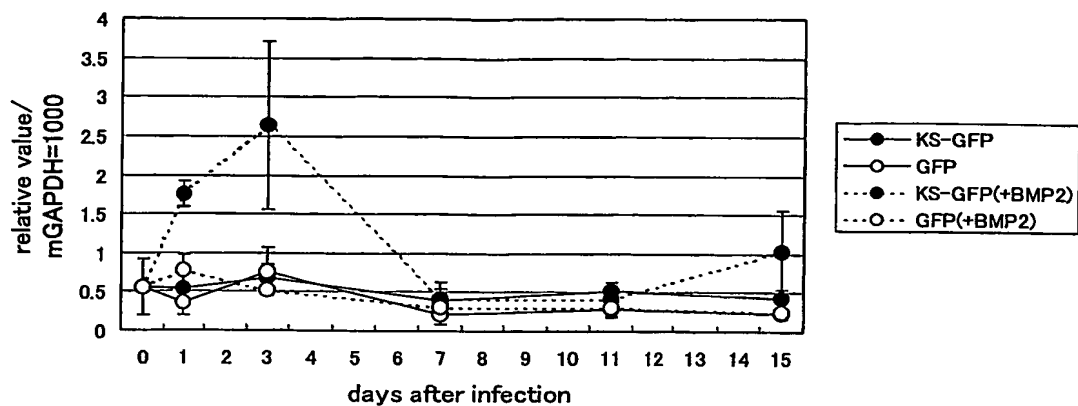


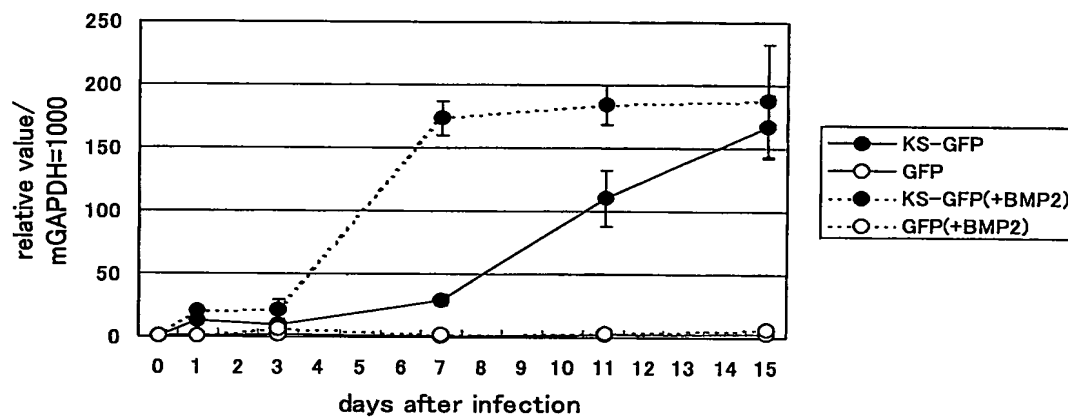
図 6 (続き)

B

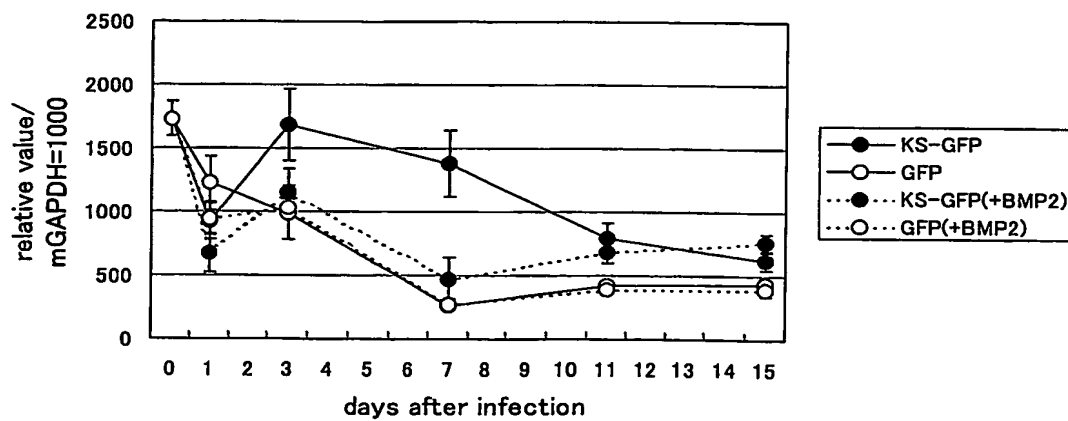
IL11



Osteocalcin



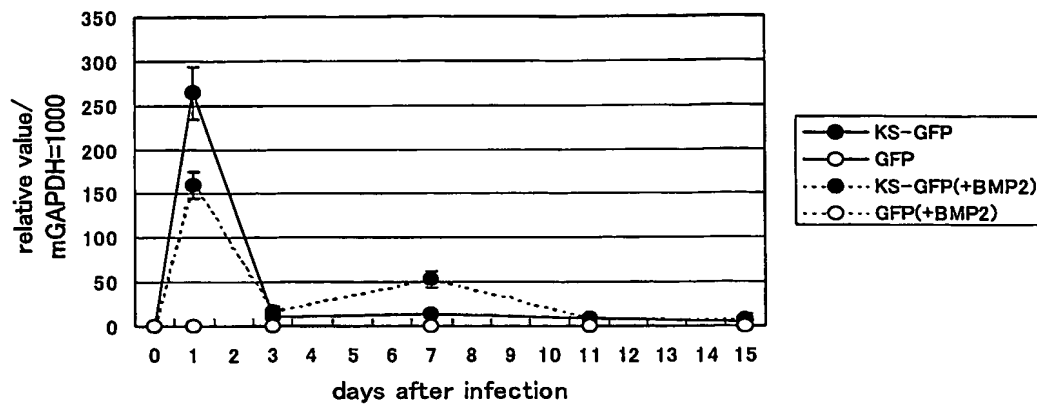
Osteopontin



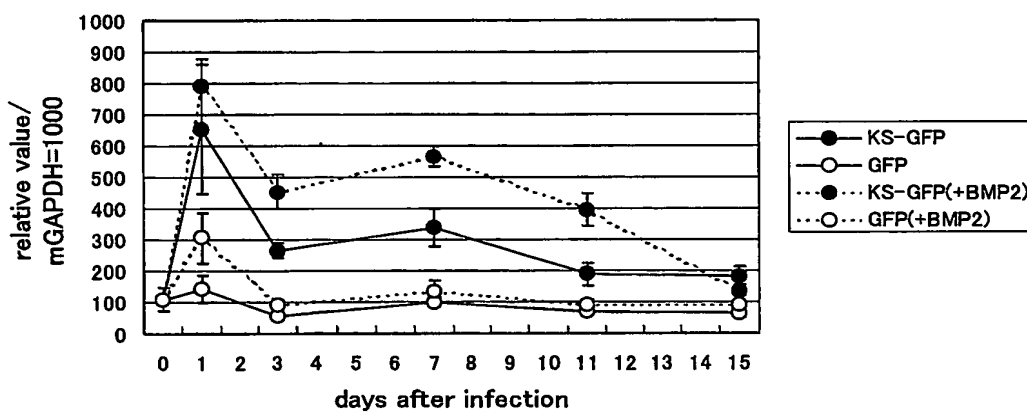
## 図 7

A

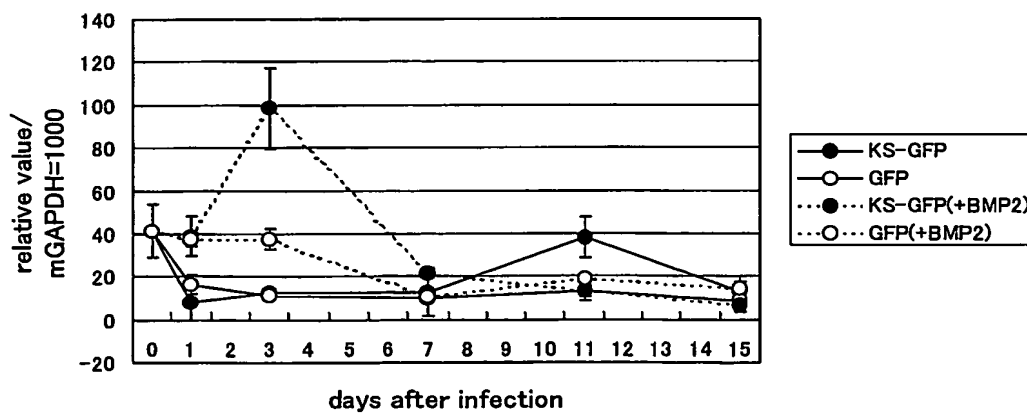
Cbfa1



PTH/PTHrPR



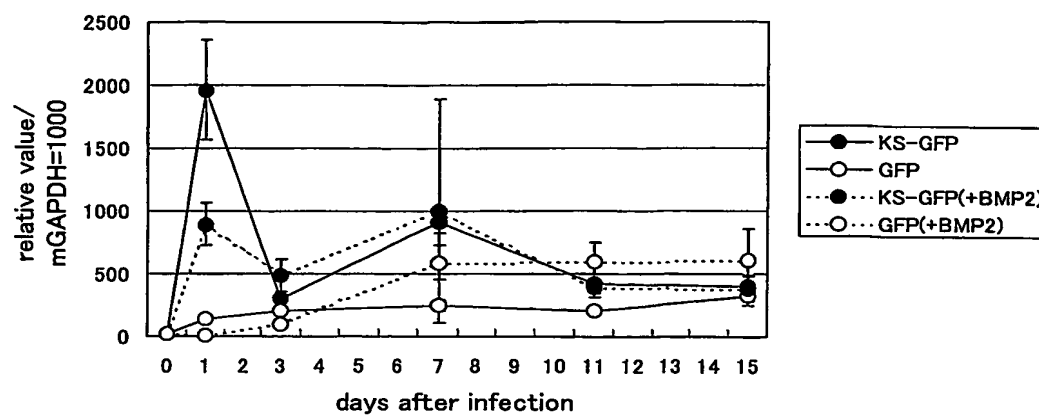
TypeX Collagen



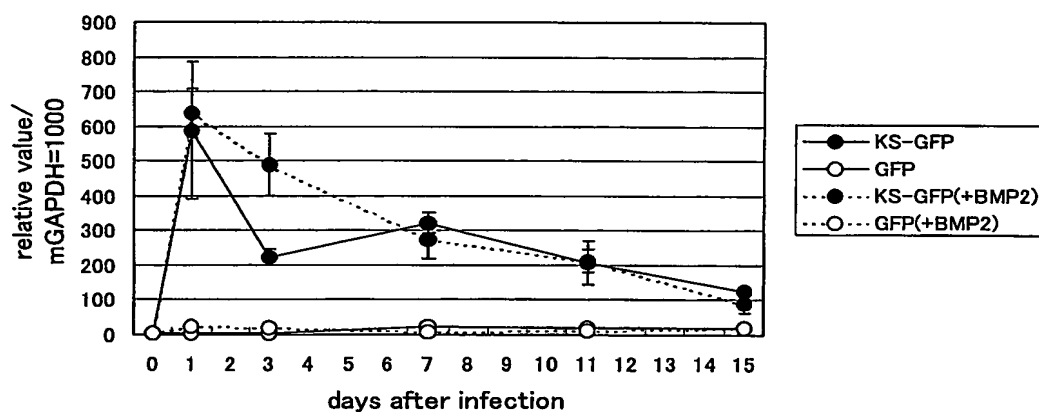
## 図 7 (続き)

B

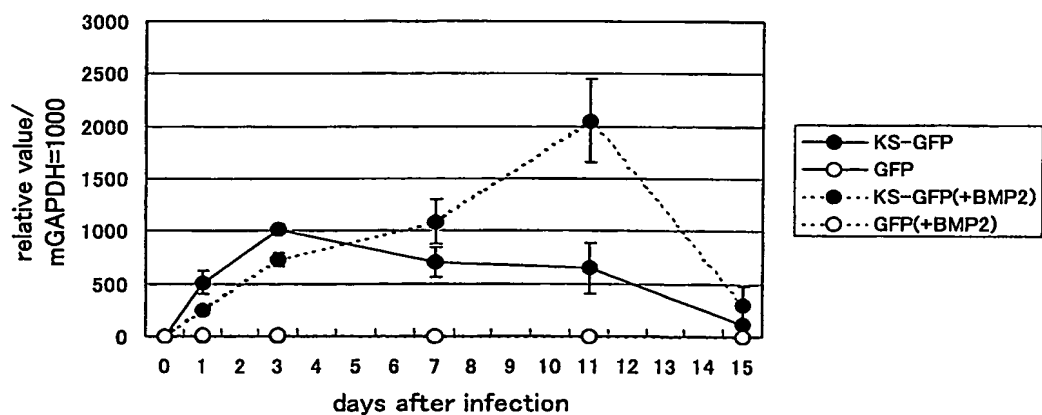
## MMP13



## ALP



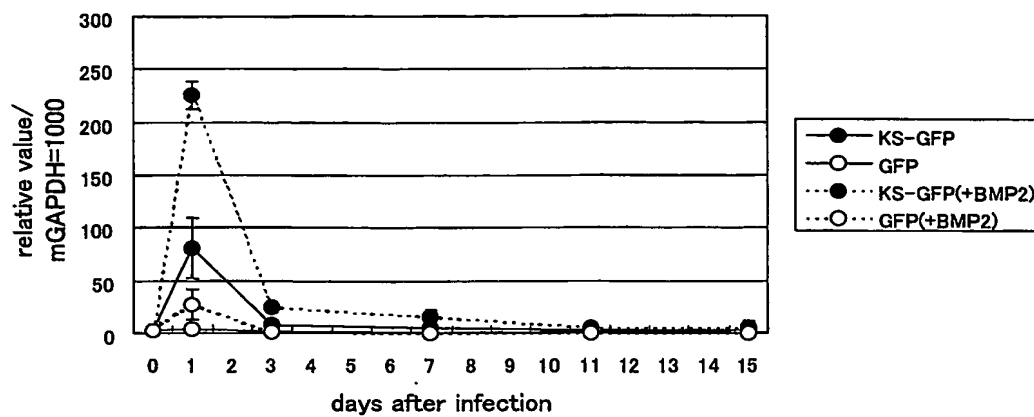
## BSP



## 図 8

A

Ihh



HNOEL-iso

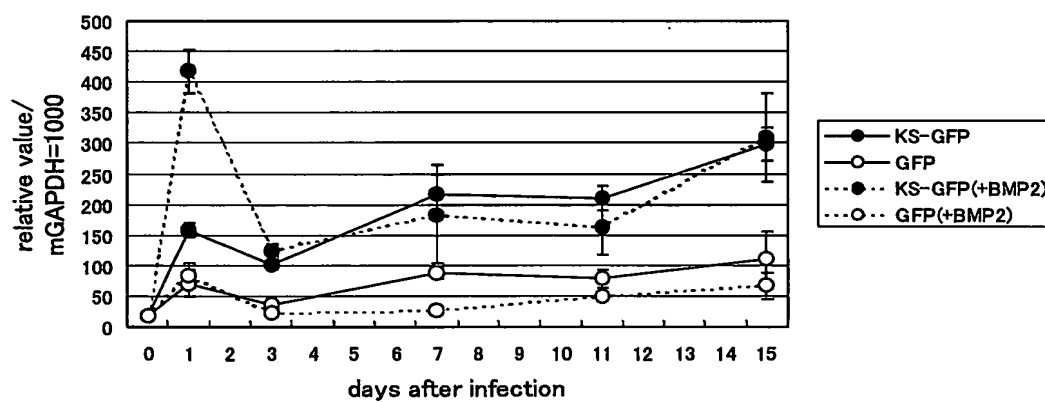
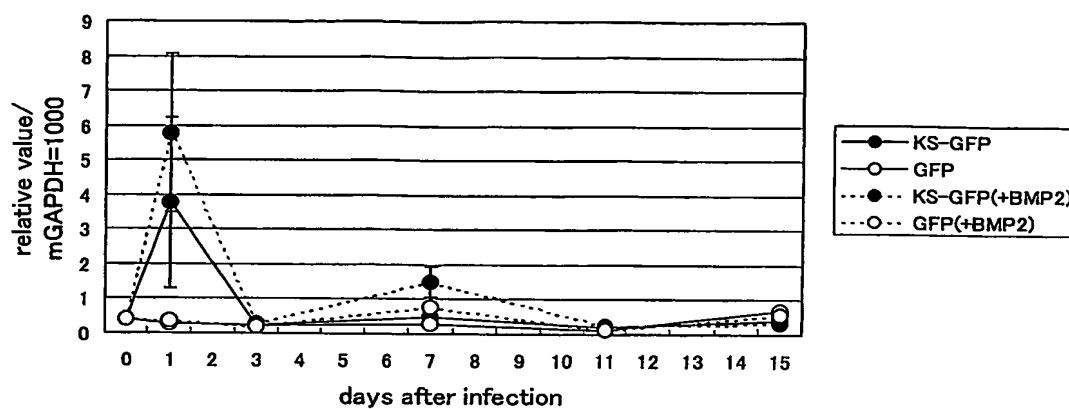




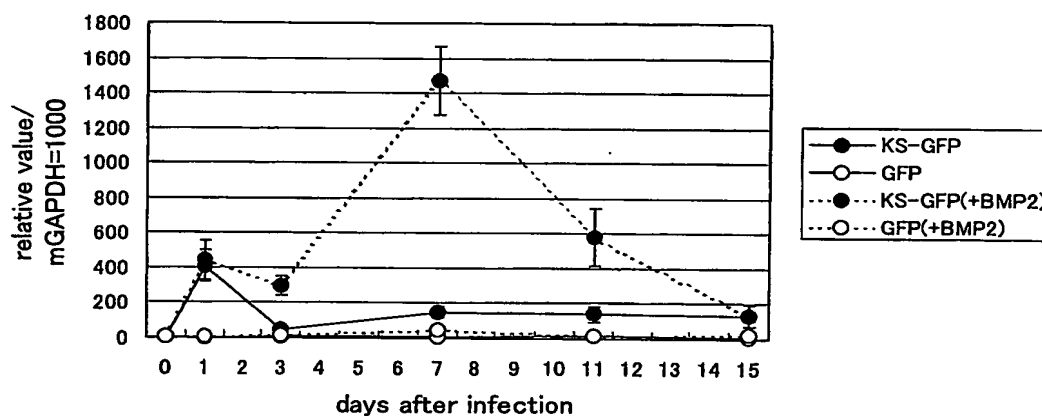
図 8 (続き)

B

IL11



Osteocalcin



Osteopontin

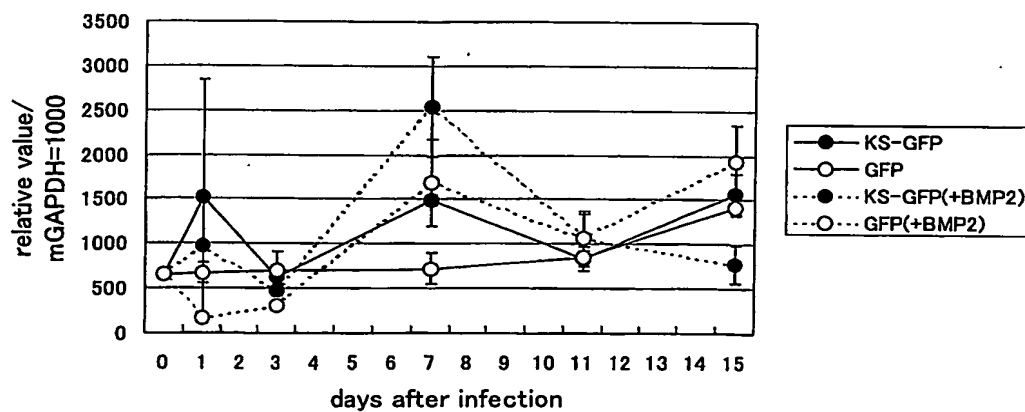


図 9

| RU-1軟骨細胞株における誘導遺伝子         |  |  | Accession No. |
|----------------------------|--|--|---------------|
| 誘導倍率                       | 遺伝子名   |  |               |
| 2.1                        | alkaline phosphatase 2, liver  |  | AA517588      |
| 2.1                        | WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (WISP 2)  |  | AA754979      |
| 1.8                        | RIKEN cDNA 2310008J16 gene (Tem8)  |  | AA416380      |
| RU-22軟骨細胞株における誘導遺伝子        |  |  | Accession No. |
| 誘導倍率                       | 遺伝子名   |  |               |
| 1.9                        | DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (kEST)  |  | AA397280      |
| 1.8                        | MYB binding protein (P160) 1a (MYBbpl a)   |  | AA607245      |
| 1.7                        | RIKEN cDNA 3230402K17 gene (Noppl 40)  |  | AA415905      |
| 1.7                        | alkaline phosphatase 2, liver  |  | AA517588      |
| 初代軟骨細胞におけるRunx2/Cbfa1誘導遺伝子 |  |  | Accession No. |
| 誘導倍率                       | 遺伝子名   |  |               |
| 92.12                      | "MUS MUSCULUS INTERLEUKIN 11 (IL11), MRNA"   |  | NIM 008350    |
| 36.83                      | MMBRP39 MMUSCULUS MRNA FOR BRP39 PROTEIN   |  | X93035        |
| 27.47                      | "MUS MUSCULUS PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF), MRNA"   |  | NIM 008827    |
| 22.02                      | "MUS MUSCULUS HEMOPOIETIC CELL KINASE (HCK), MRNA"   |  | NIM 010407    |
| 19.55                      | "MUS MUSCULUS ALKALINE PHOSPHATASE 2, LIVER (AKP2), MRNA"  |  | NIM 007431    |
| 9.24                       | "MUS MUSCULUS INDIAN HEDGEHOG HOMOLOG, (DROSOPHILA) (IHH), MRNA"   |  | NIM 010544    |
| 7.71                       | "MUS MUSCULUS MATRIX METALLOPROTEINASE 13 (MMP13), MRNA"   |  | NIM 008607    |
| 7.63                       | "MUS MUSCULUS LYSYL OXIDASE-LIKE PROTEIN 2 MRNA, PARTIAL CDS"  |  | AF117951      |
| 7.01                       | "MUS MUSCULUS PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, F INTERACTING PROTEIN, BINDING PROTEIN 2 (PPFIBP2), MRNA" |  | NIM 008905    |
| 6.48                       | "MUS MUSCULUS WNT1 INDUCIBLE SIGNALING PATHWAY PROTEIN 1 (WISP1), MRNA"  |  | NIM 018865    |
| 5.06                       | "MUS MUSCULUS UDP-N-ACETYL-ALPHA-D-GALACTOSAMINEPOLYPEPTIDE N-ACETYL GALACTOSAMINYLTRANSFERASE 3 (GALNT3), MRNA"     |  | NIM 015736    |

図 10

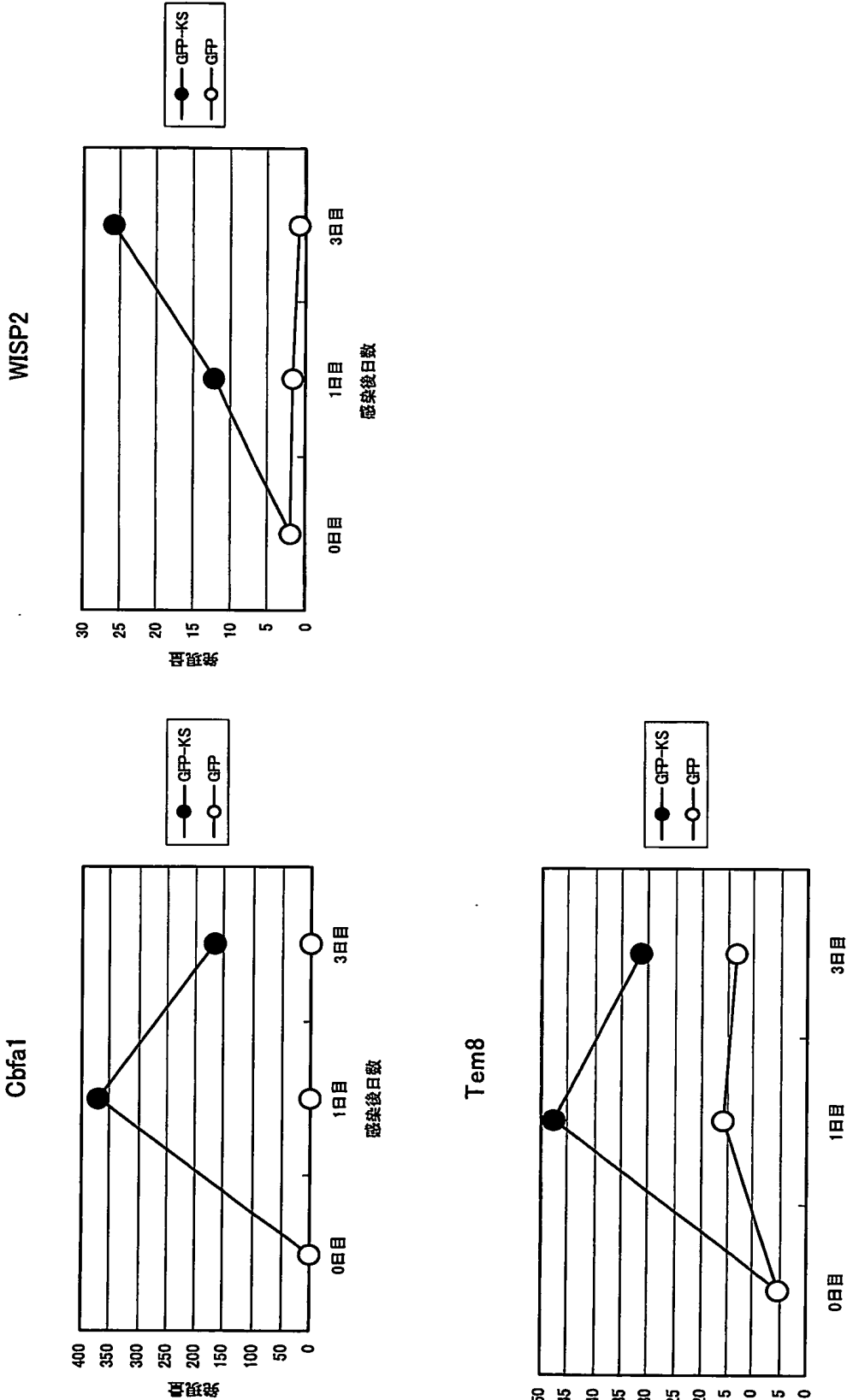
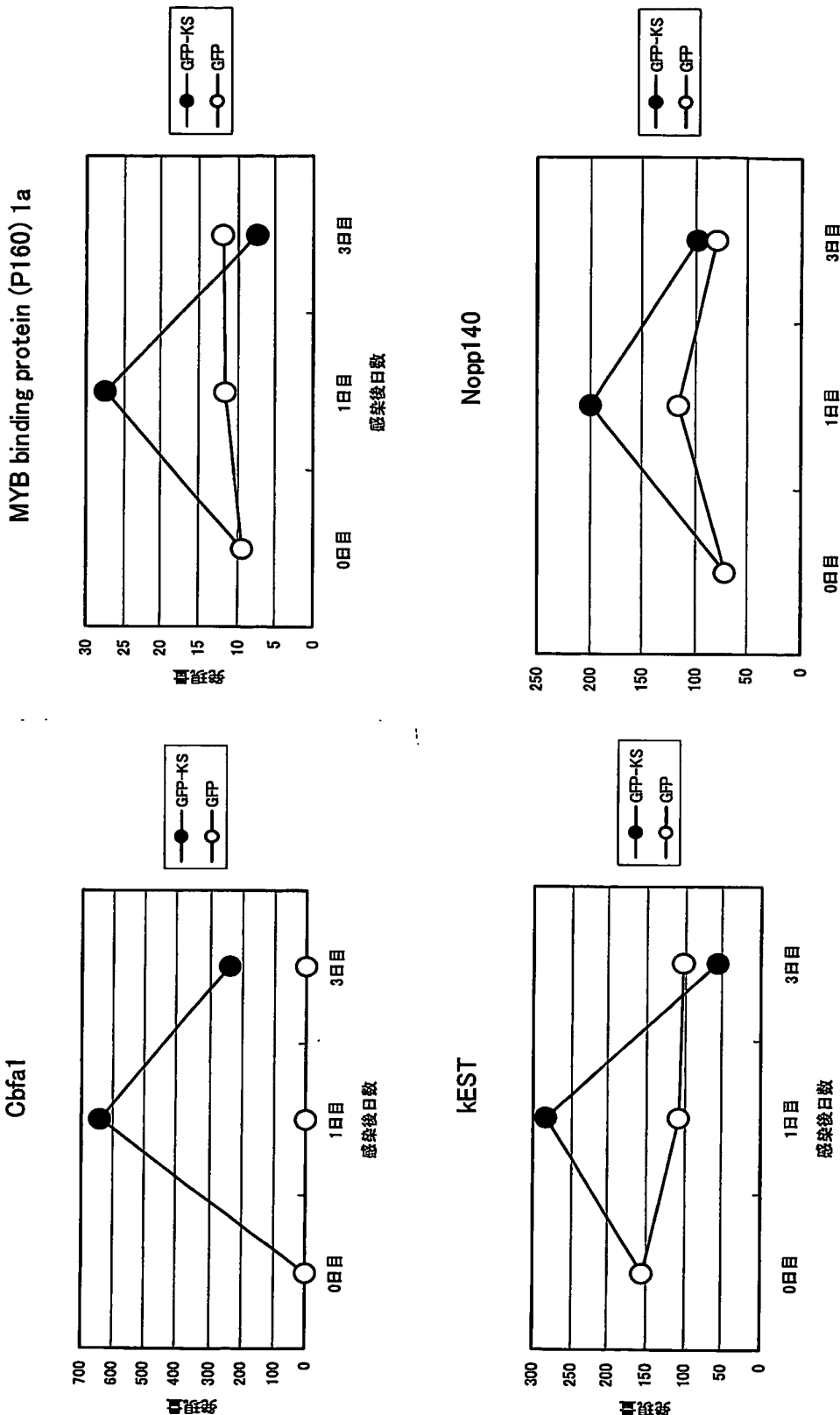


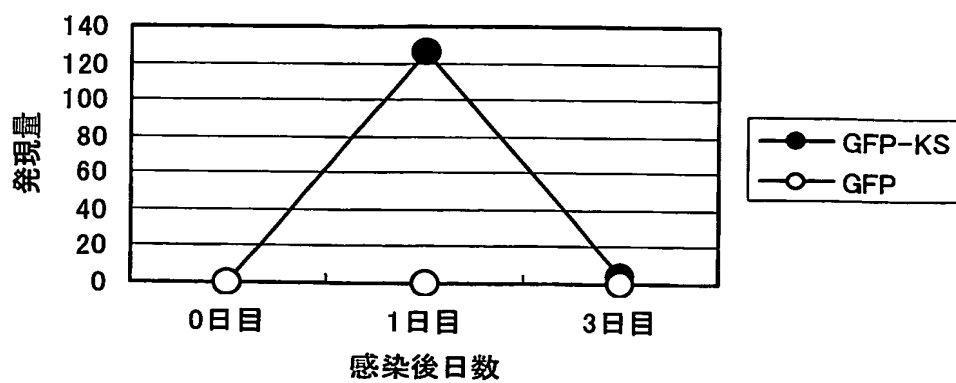
図 11



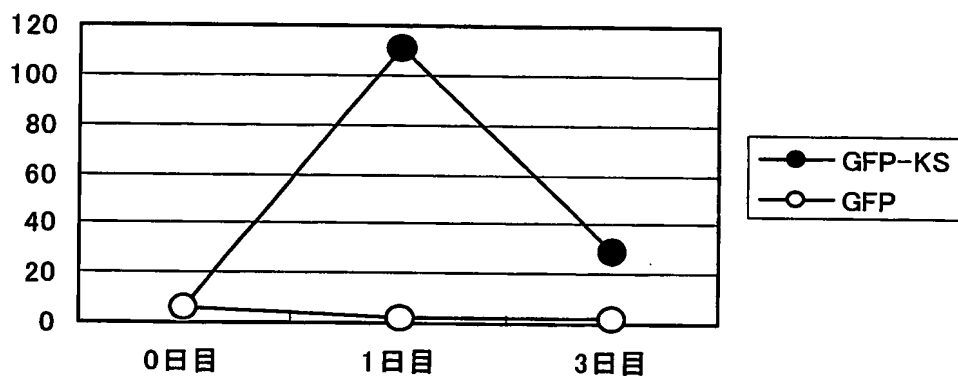
## 図 1 2

A

Cbfa1



## 12. HEMOPOIETIC CELL KINASE (HCK)



## 6. PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF)

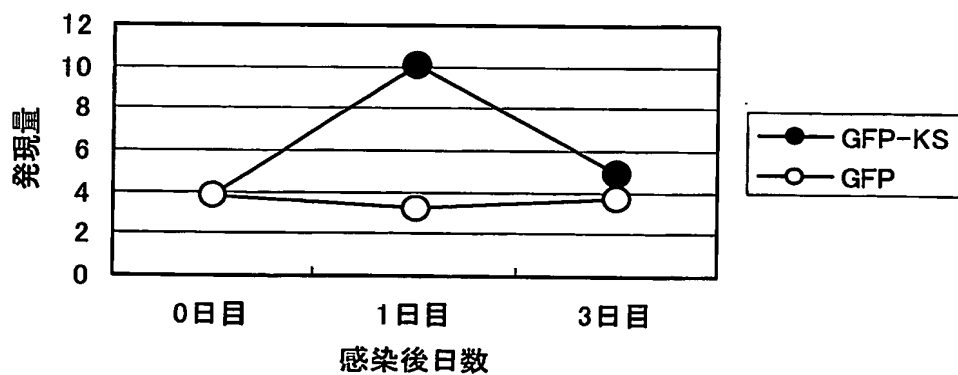
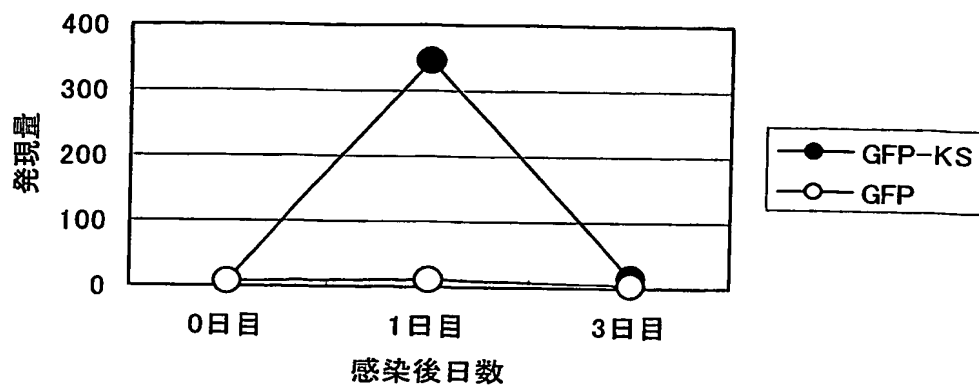


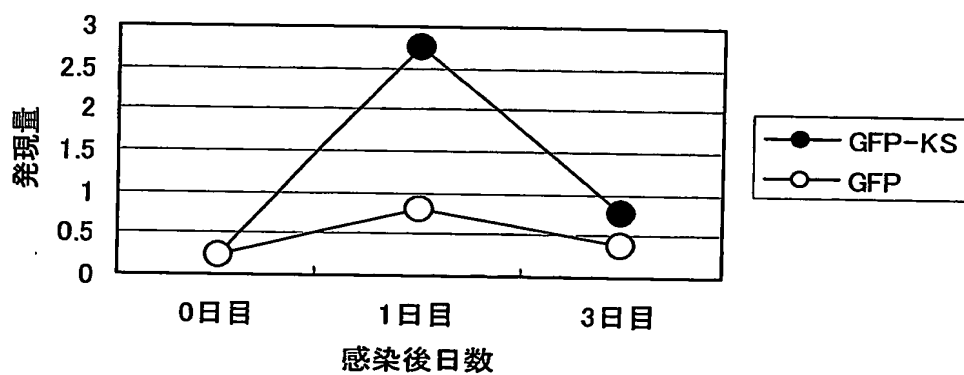
図 1 2 (続き)

B

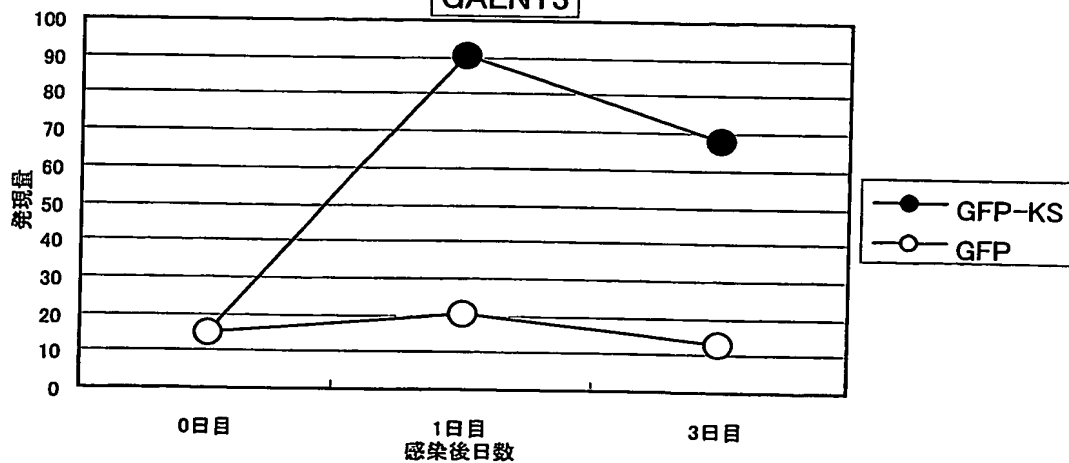
## 8. BRP39 (chitinase-like gene)



## 6. Lysyl Oxidase-like Protein 2 (LOLP2)



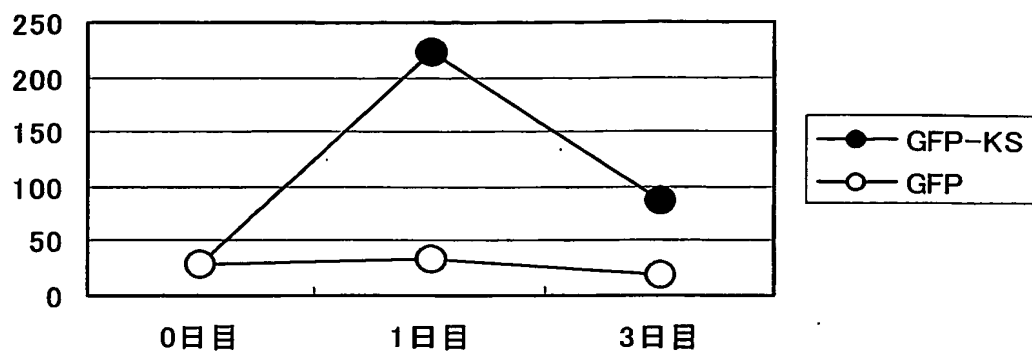
## GALNT3



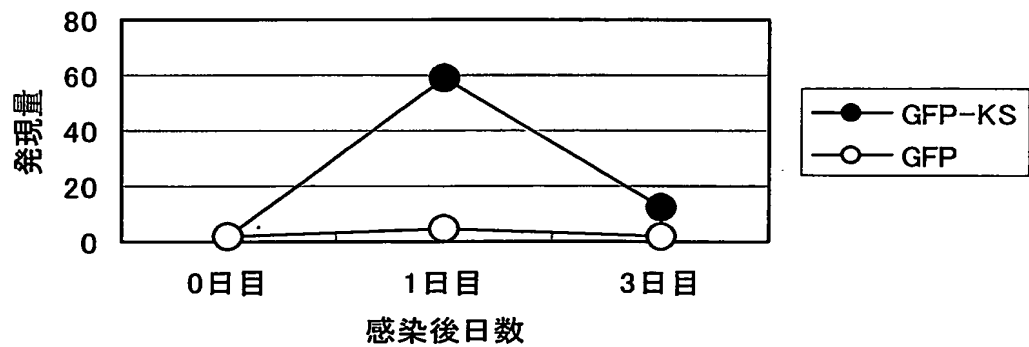
## 図 1 2 (続き)

C

## 13. WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1 (WISP1)



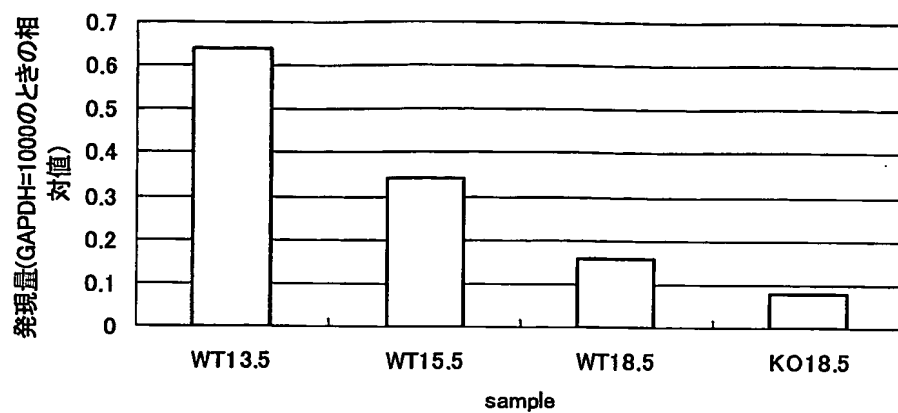
## 5. Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor-type, F interacting protein binding protein 2 (PPFI)



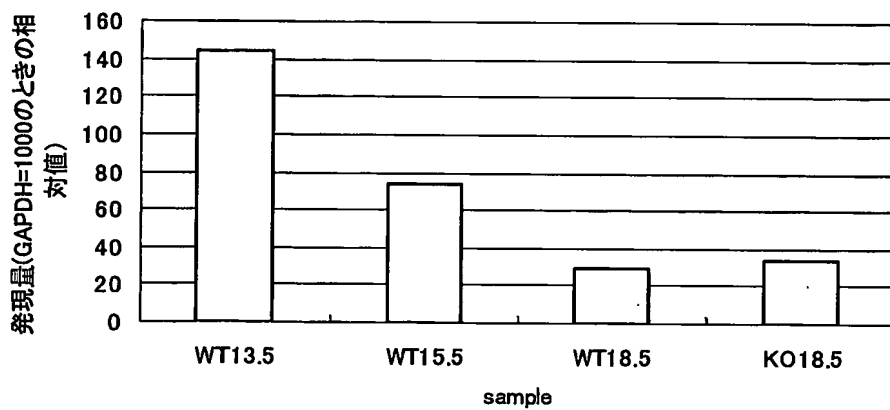
## 図 1 3

A

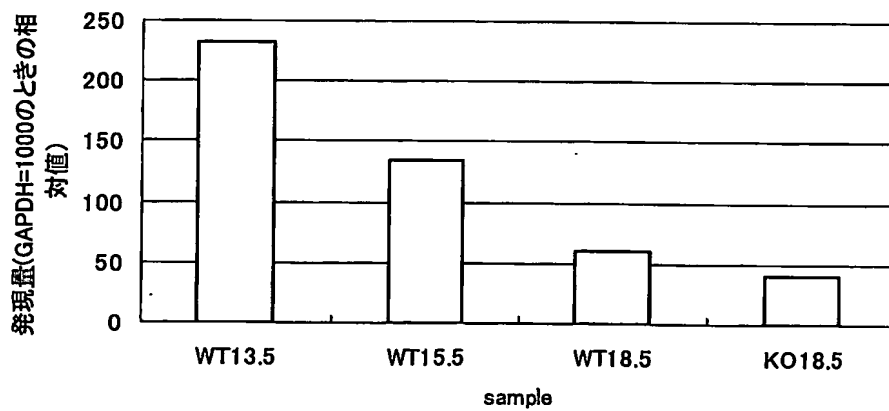
Cbfa1



Tem8



k.EST

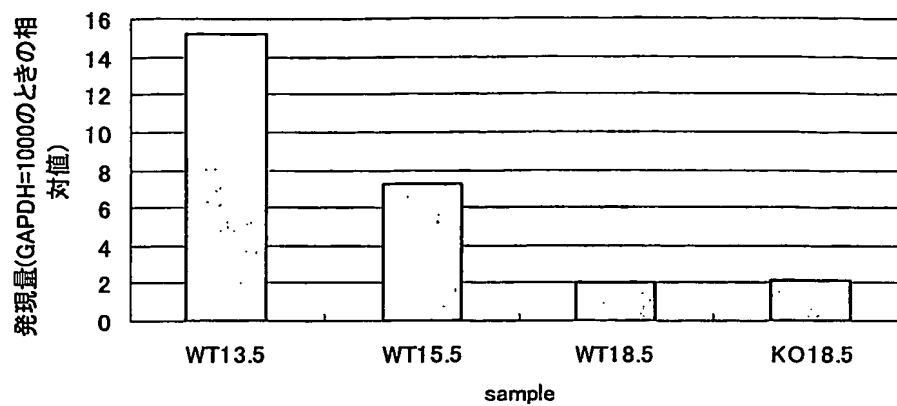




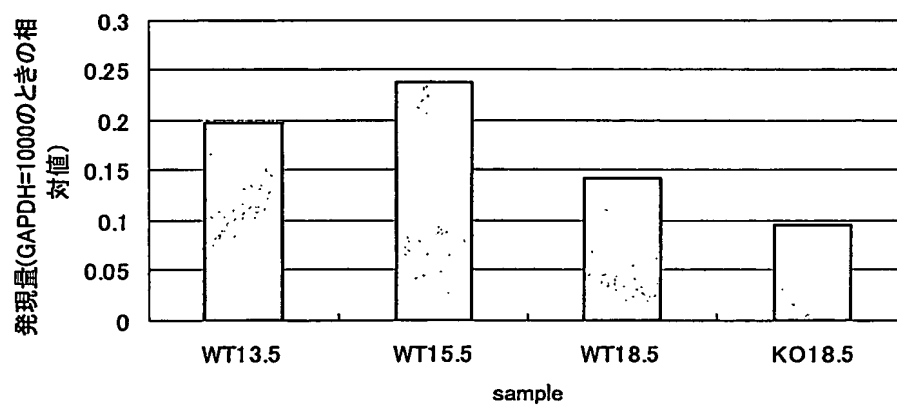
## 図 1 3 (続き)

B

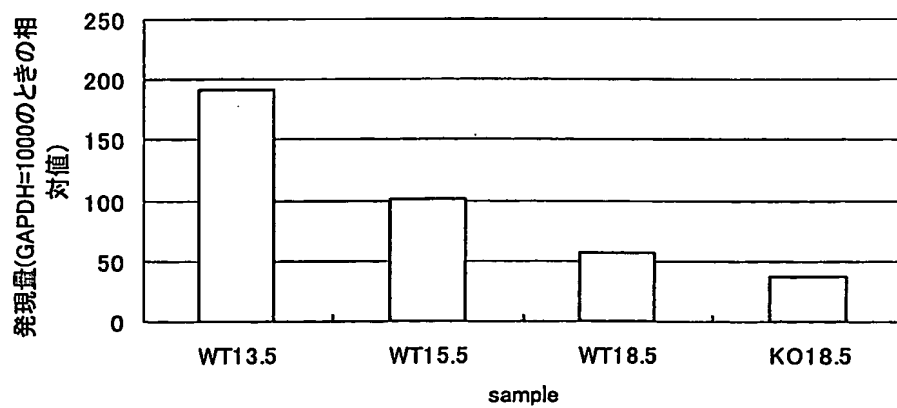
## MYB binding protein (P160) 1a



## WISP2



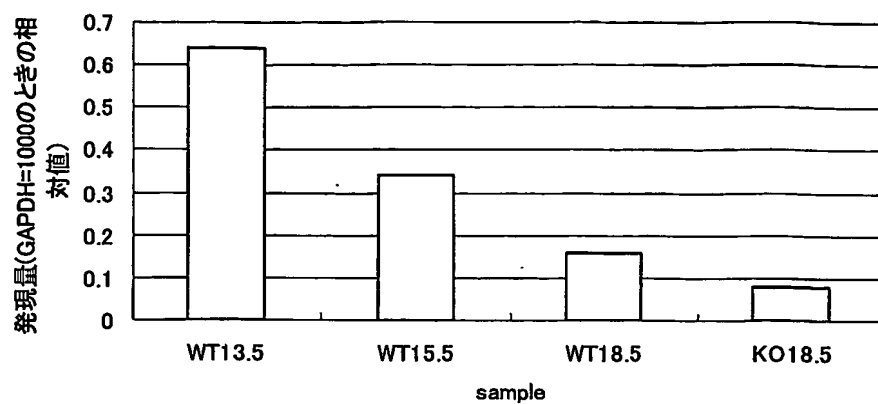
## Nopp140



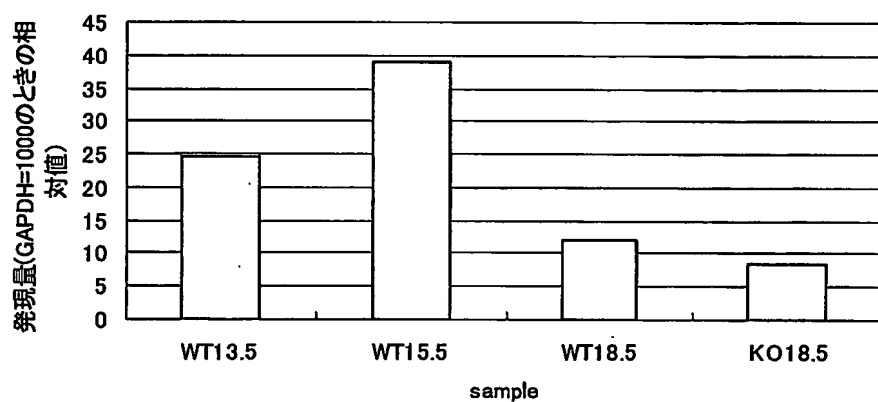
## 図 1 4

A

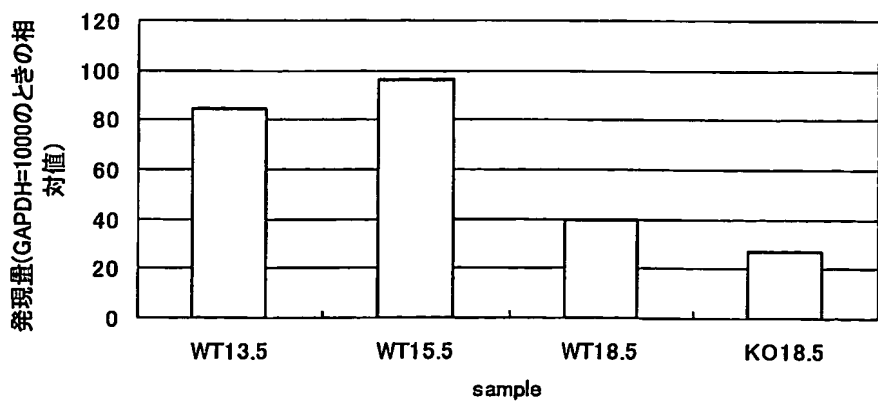
Cbfa1



BRP39 (chitinase-like gene)



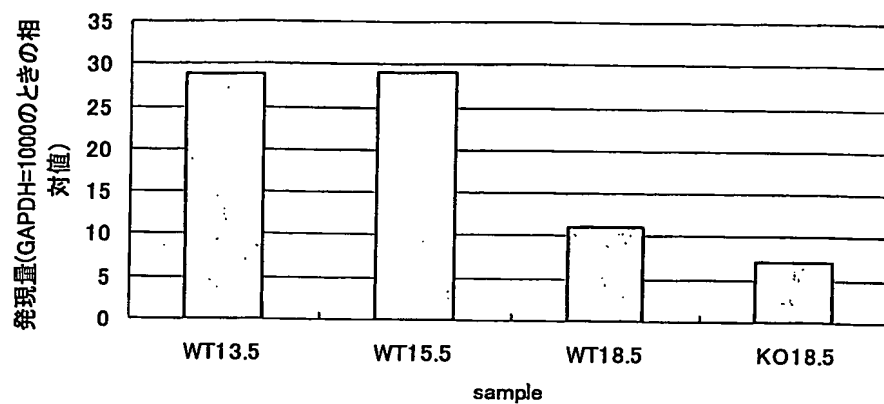
WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1 (WISP1)



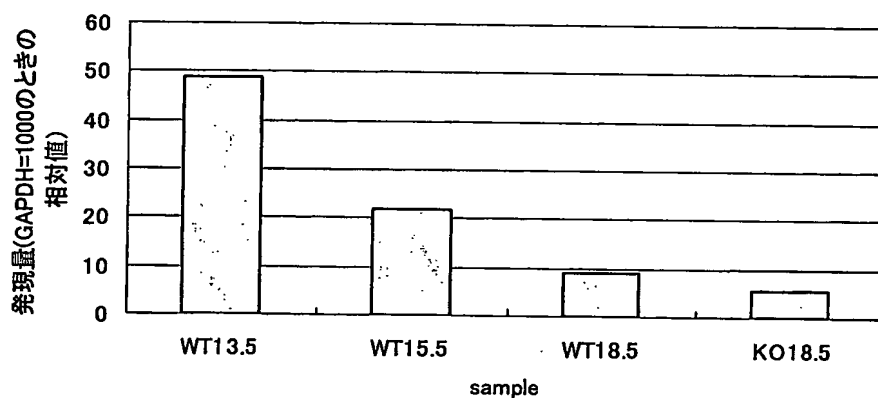
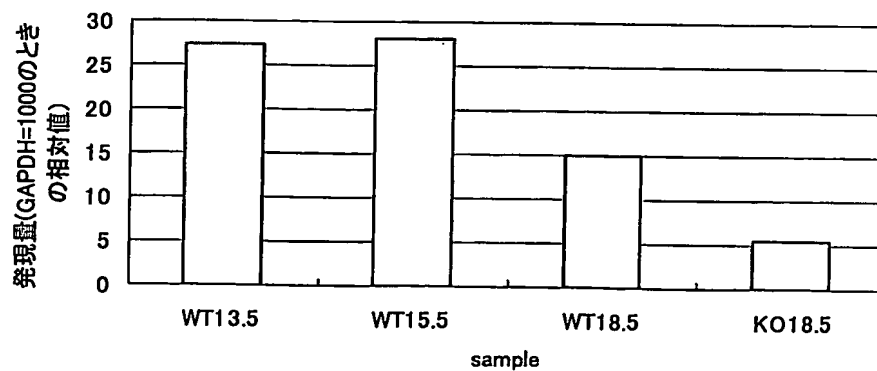
## 図 1 4 (続き)

B

## Placental Growth Factor (PIGF)

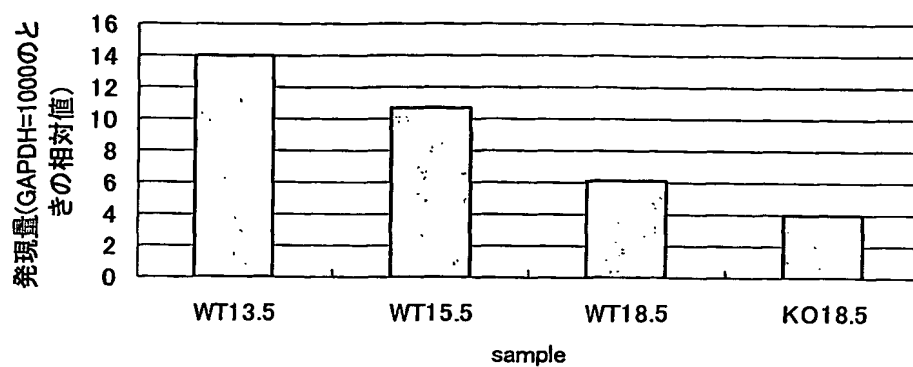


## Hemopoietic Cell Kinase(HCK)

Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor-Type, F  
Interacting Protein, Binding Protein 2 (PPFIBP2)

## 図 1 4 (続き)

C

UDP-N-ACETYL-ALPHA-D-  
GALACTOSAMINE:POLYPEPTIDE N-  
ACETYLGALACTOSAMINYLTRANSFERASE 3 (GALNT3)

## Lysyl Oxidase-Like Protein 2 (LOXL2)

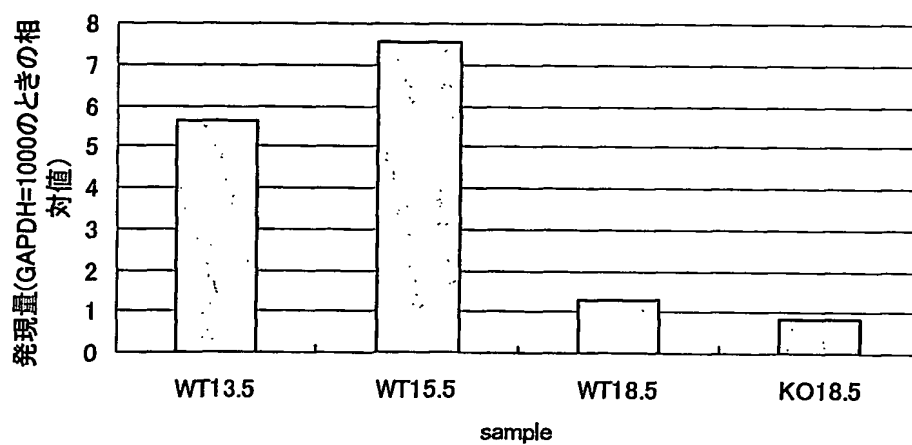


図 1 5

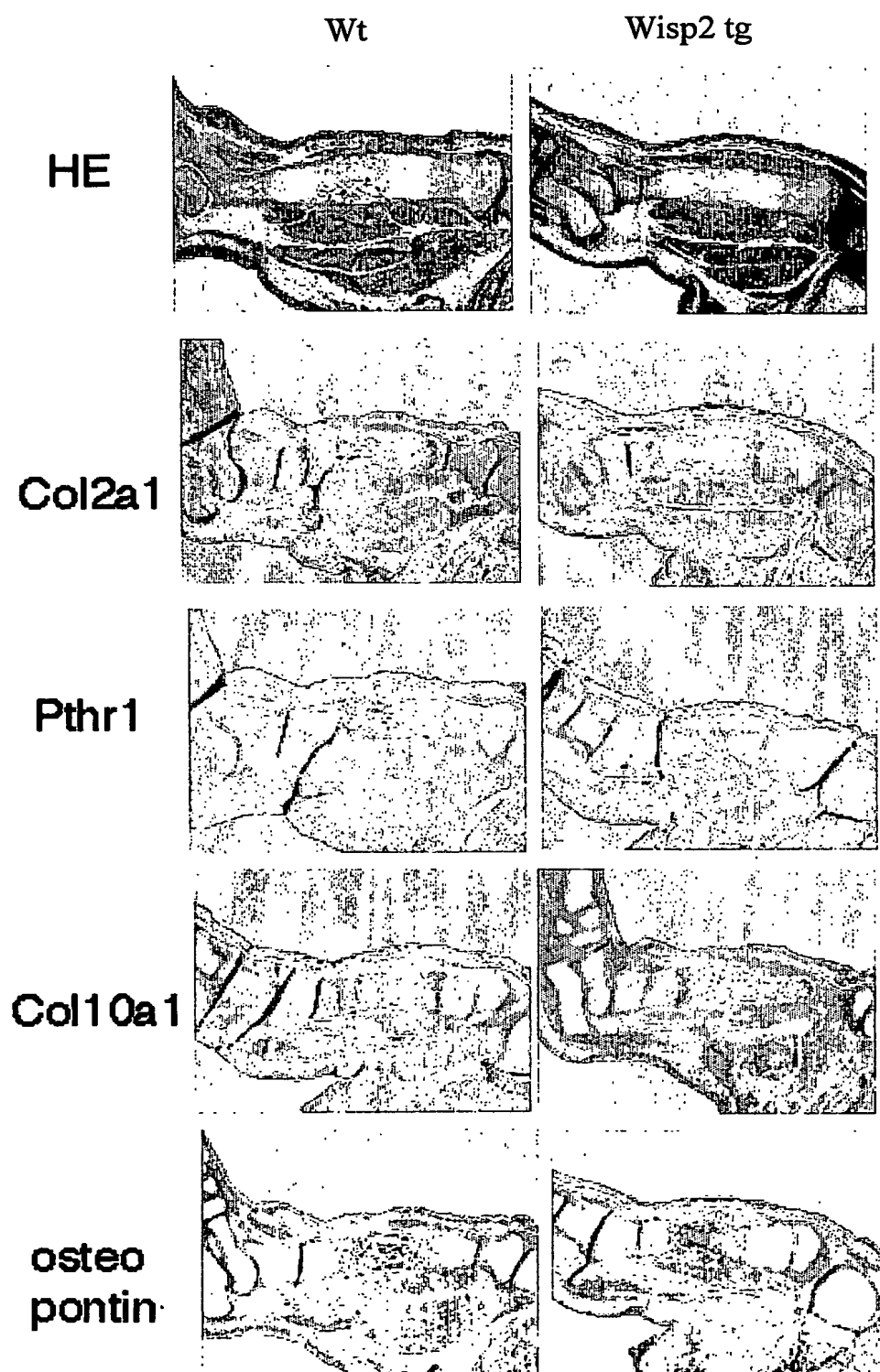


図 16

Wisp2 Tgマウスの表現型

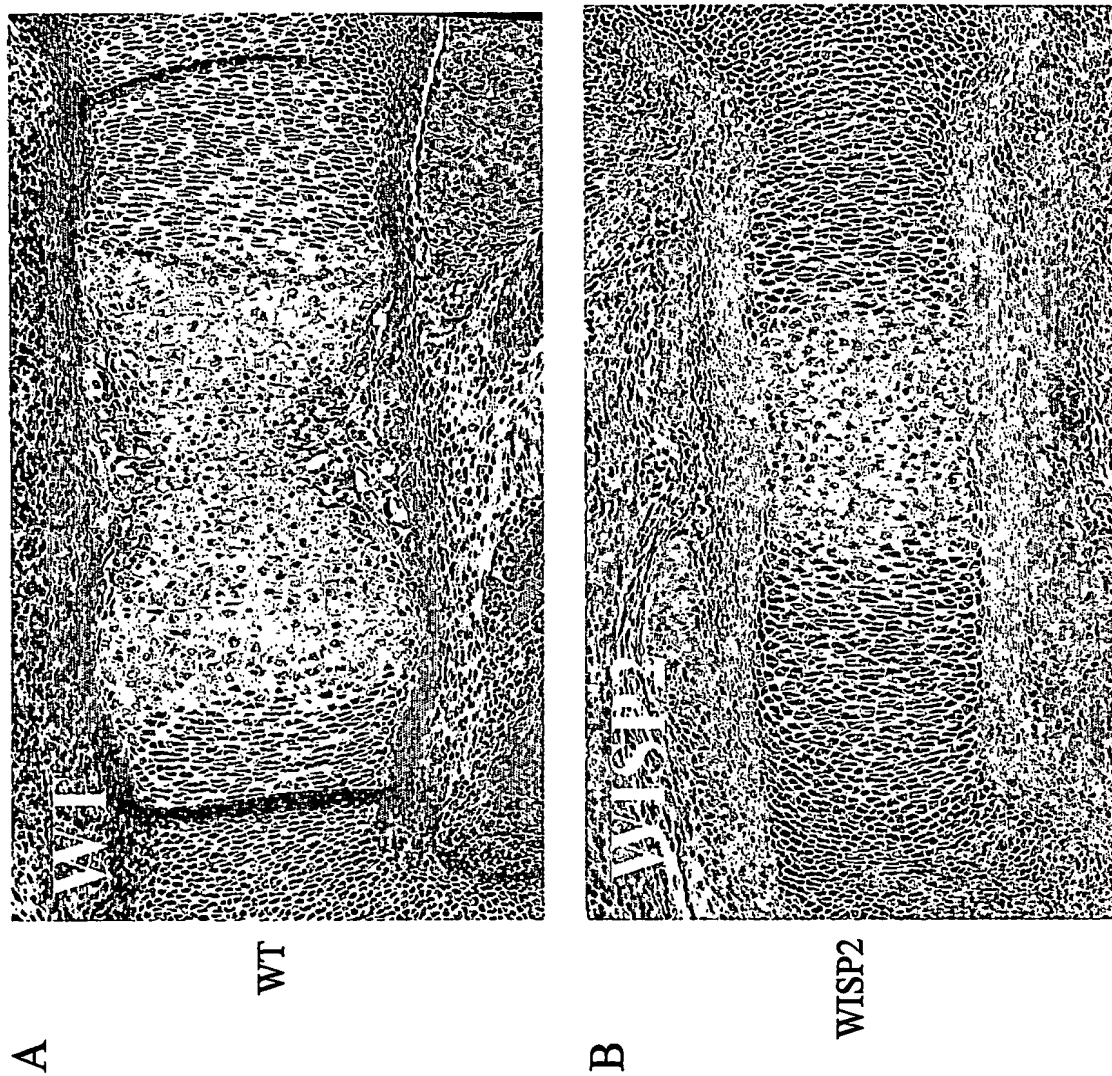


図 1 7 Nopp140 Tgマウスの表現型 (E18.5)

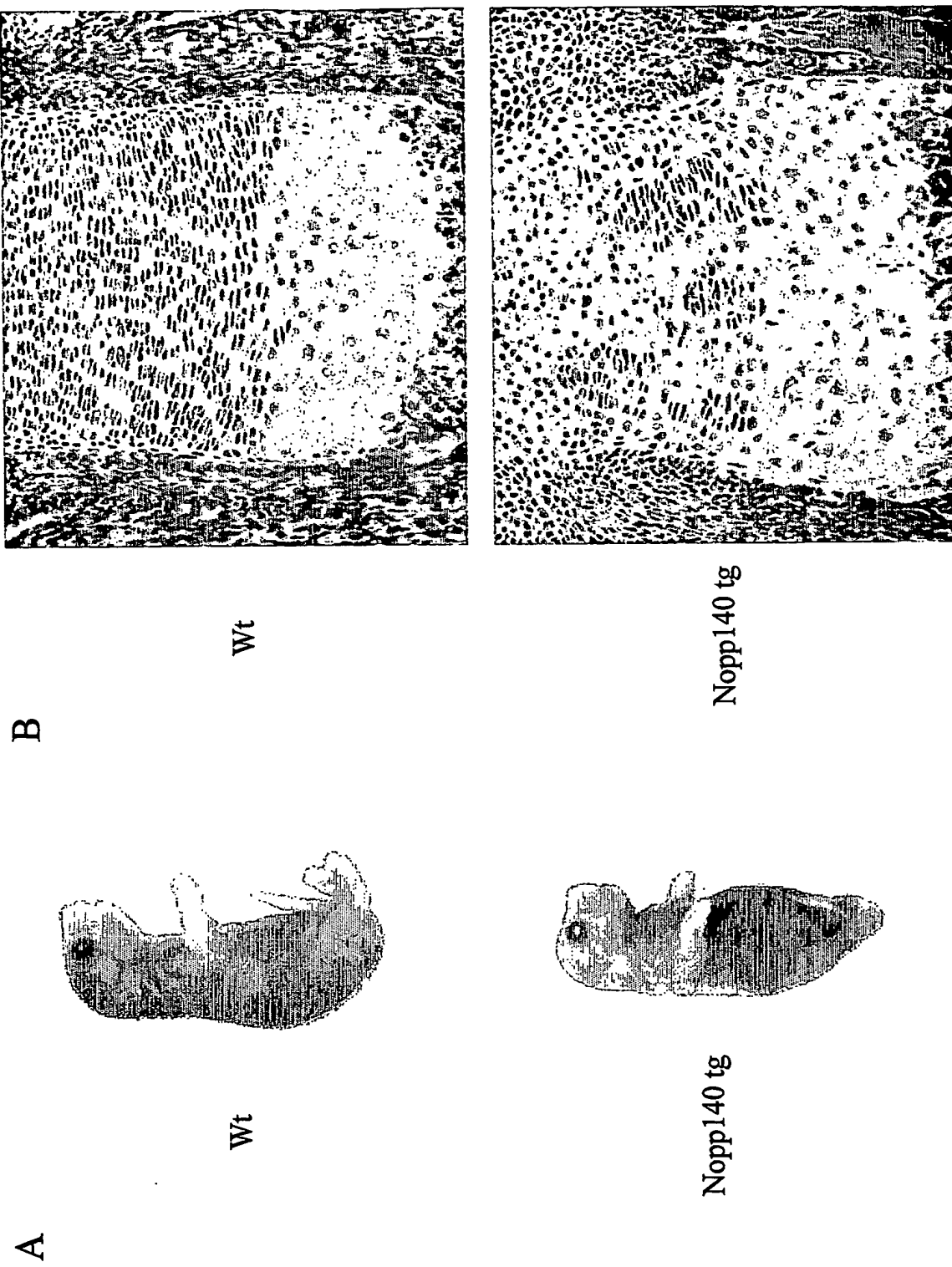
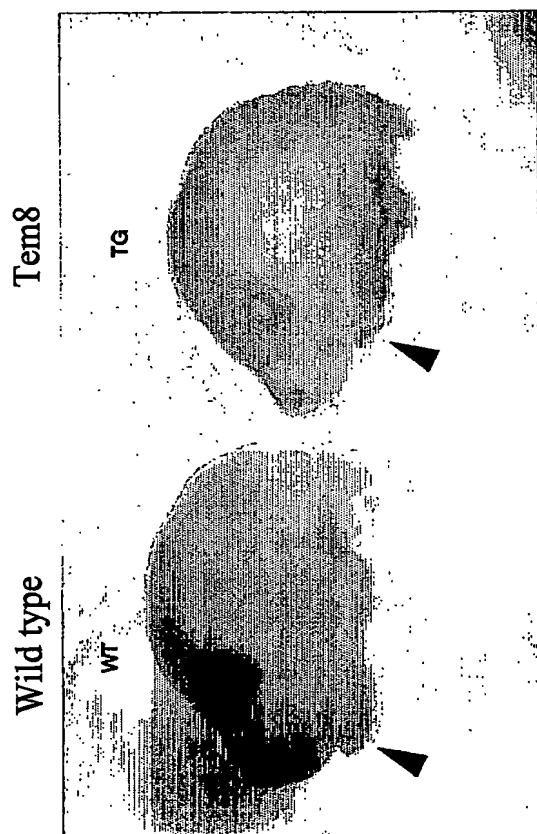


図 18

Tem8 Tgマウスの表現型  
(E18.5)

A



B

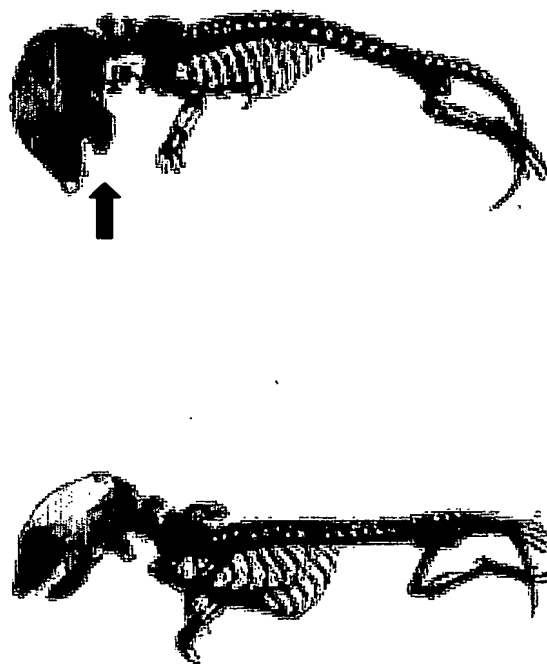




図 19

HCK Tgマウスの表現型  
(E14.5)

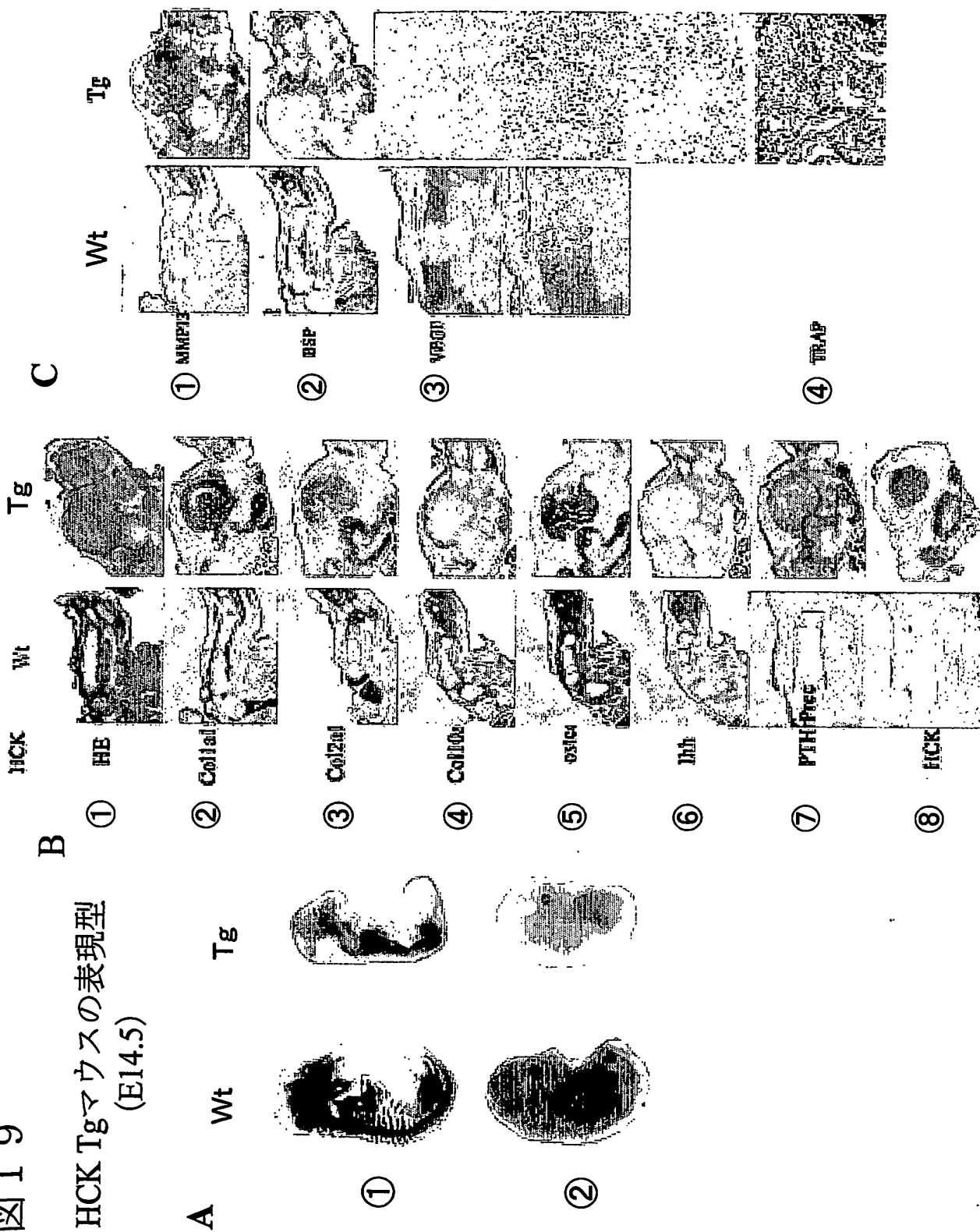


図 20

HCK Tgマウスの表現型  
(E16.5)

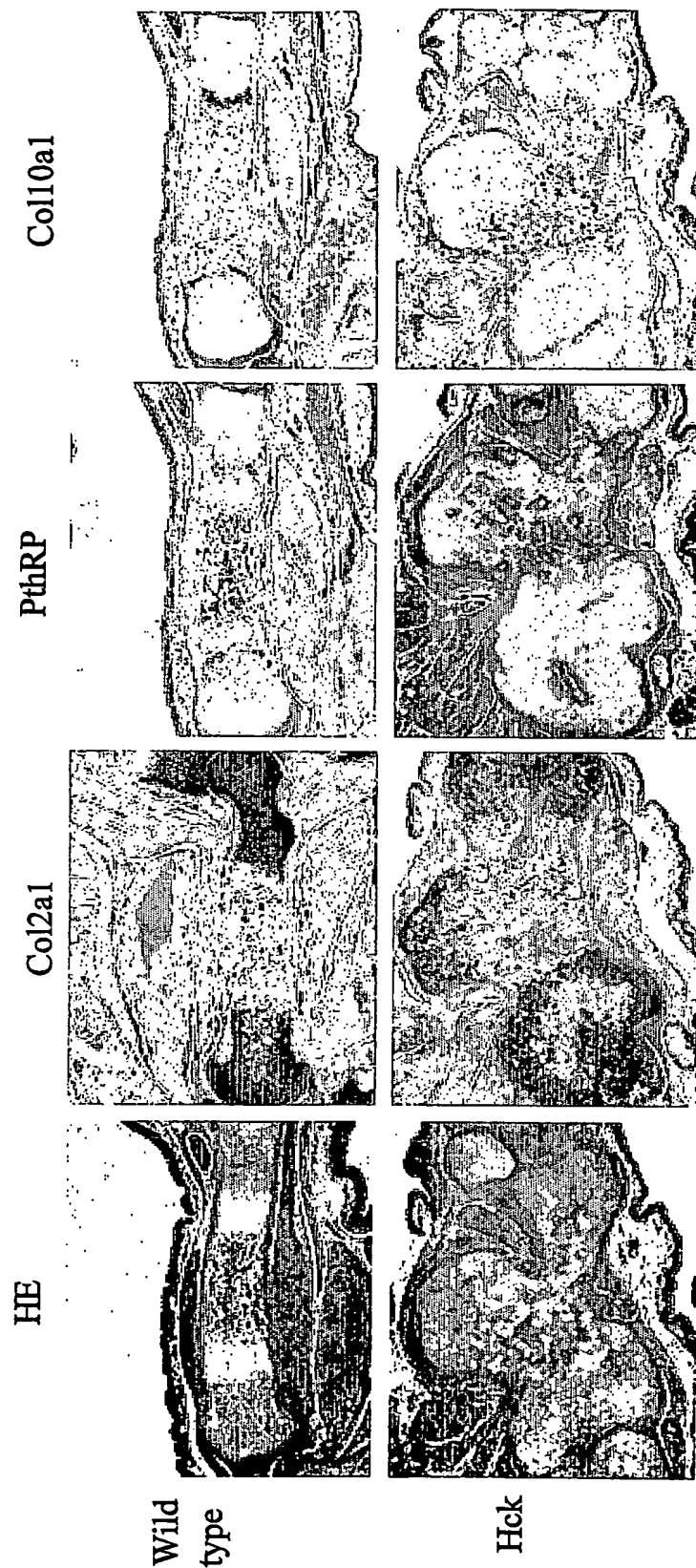


図 21

HCK Tgマウスの表現型  
(E18.5)

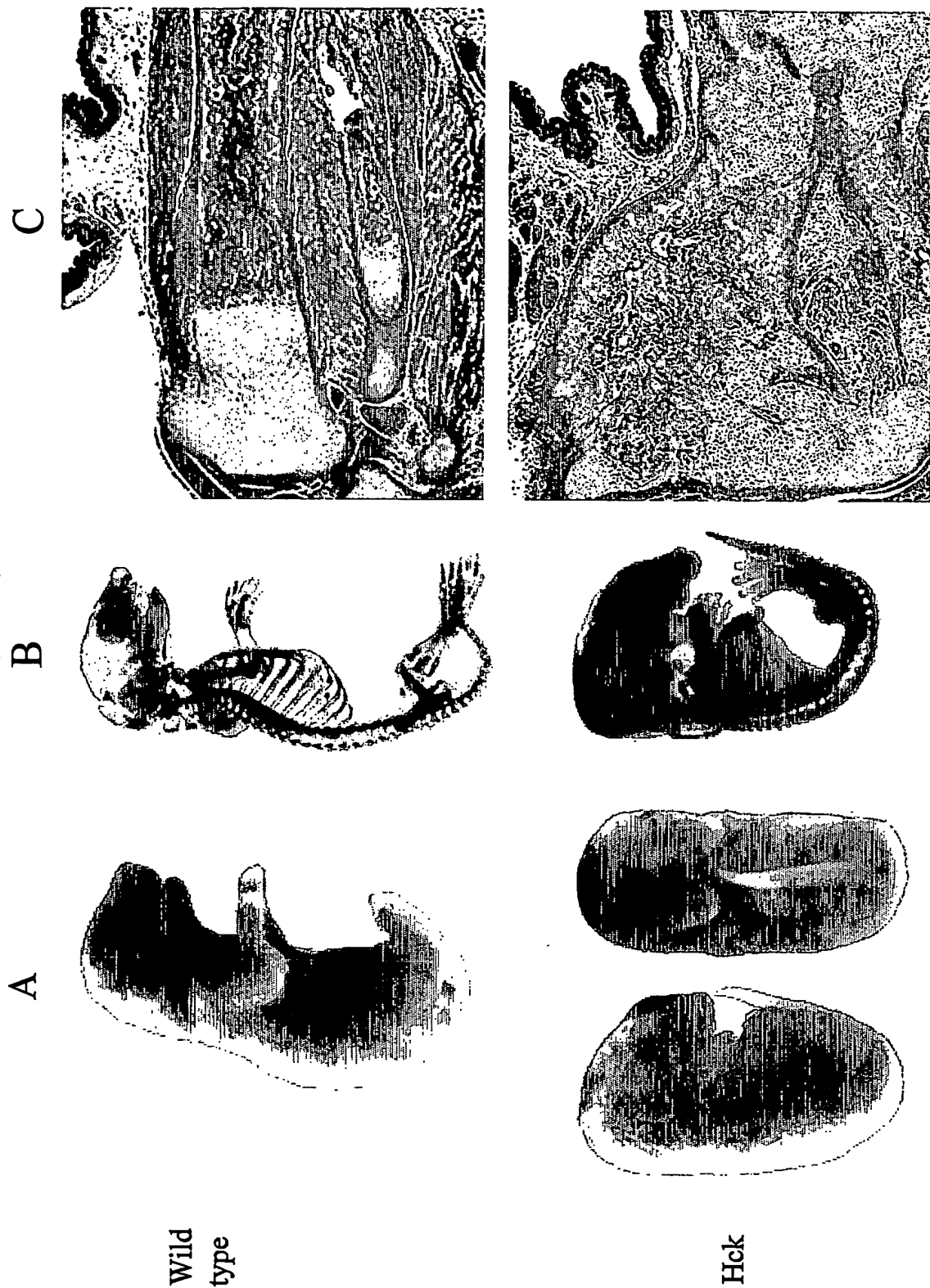


図 2 2

HCK Tgマウスの表現型  
(E18.5)

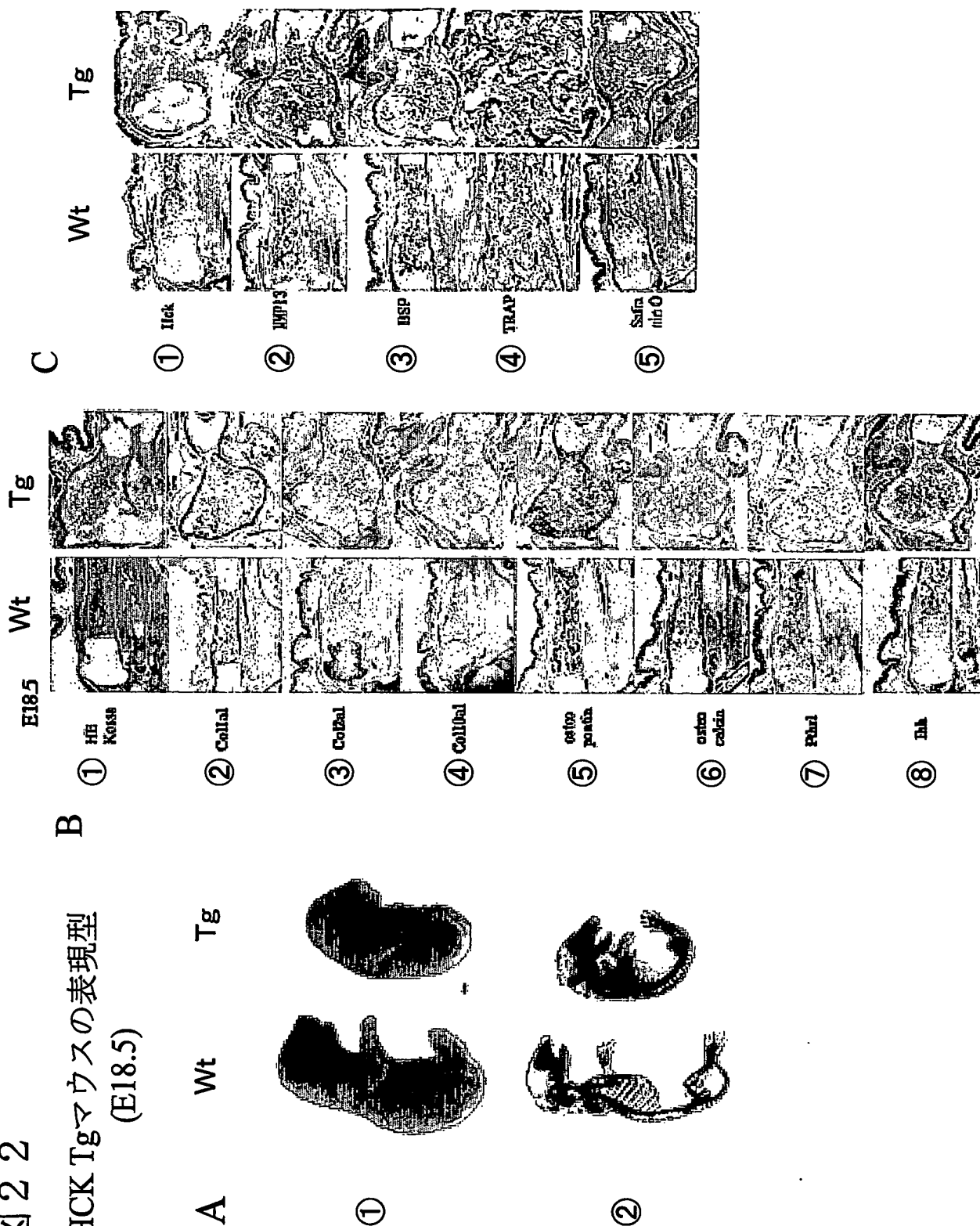
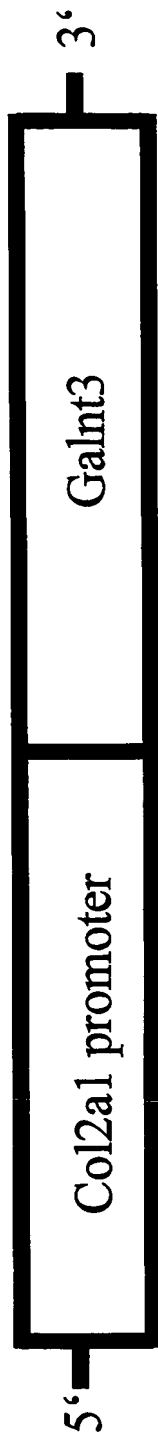


図 2 3

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E18.5)

A



B

Galnt3 tg

wt

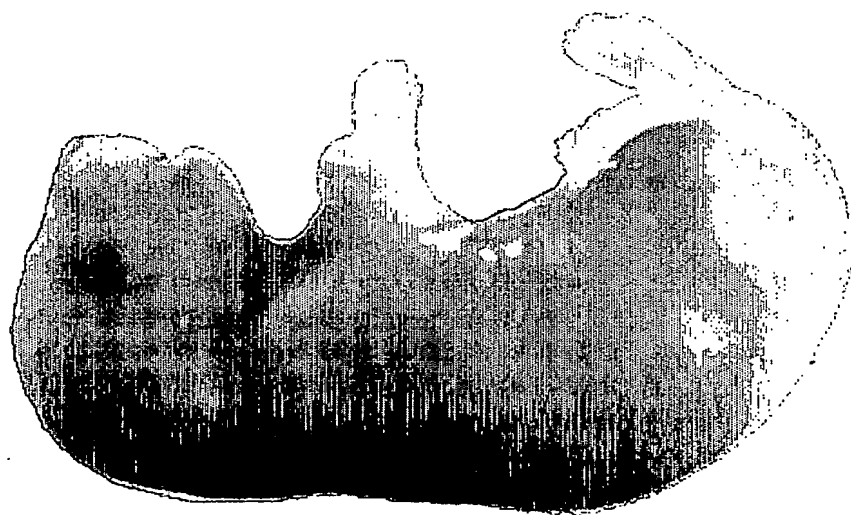


図 2 4

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E18.5)

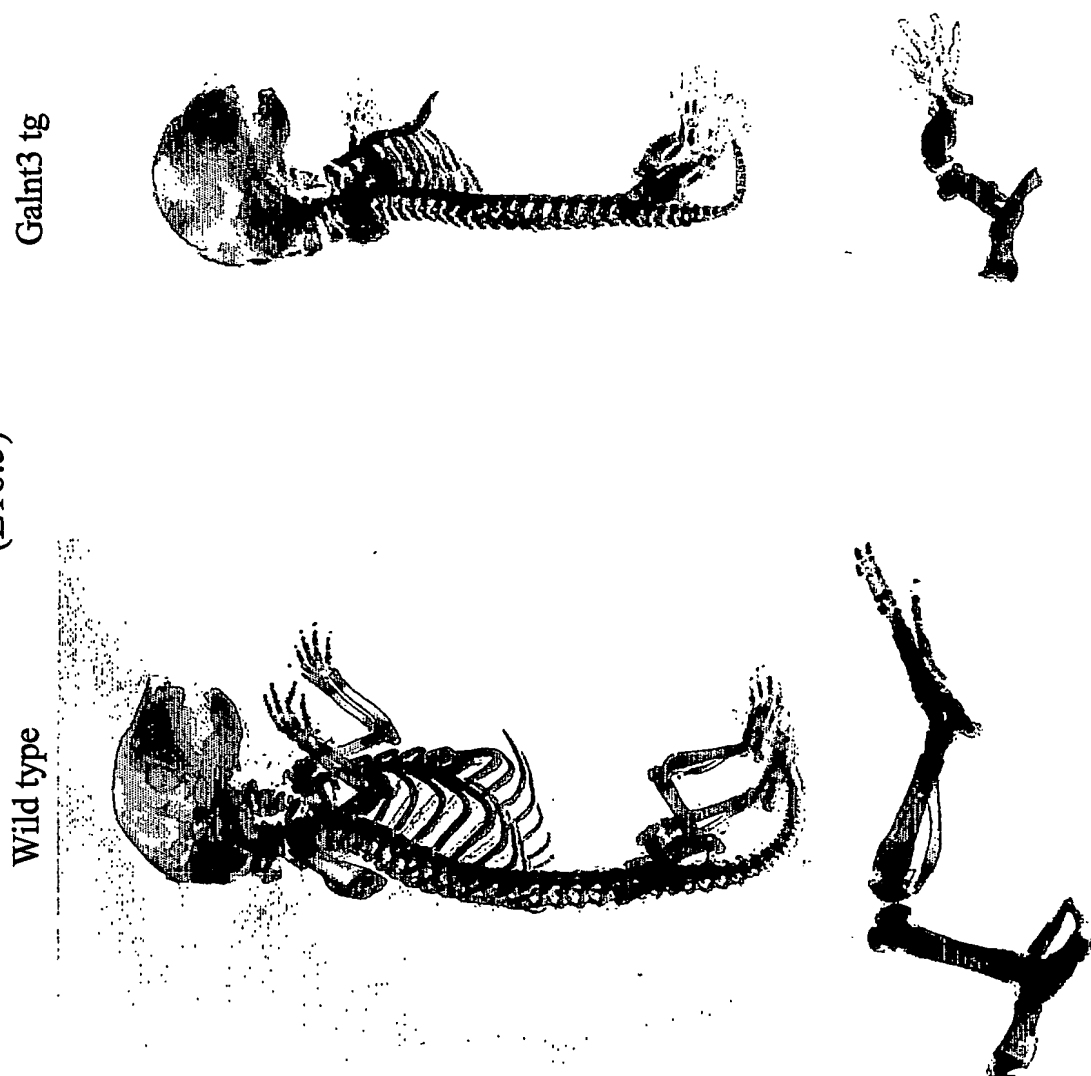


図 25

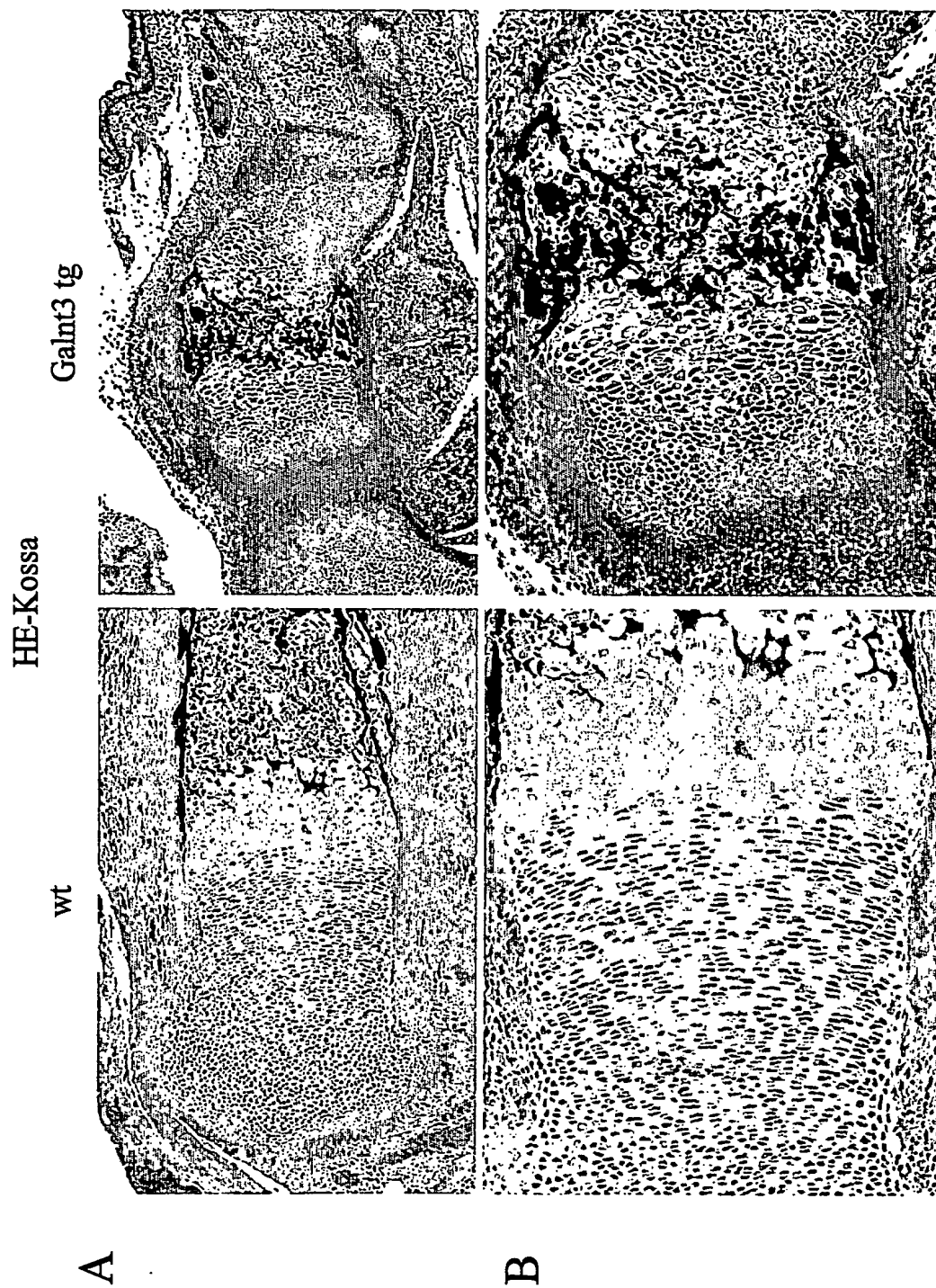
GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E16.5)

図 26

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E16.5)

Col2a1

wild type

Galnt3 tg

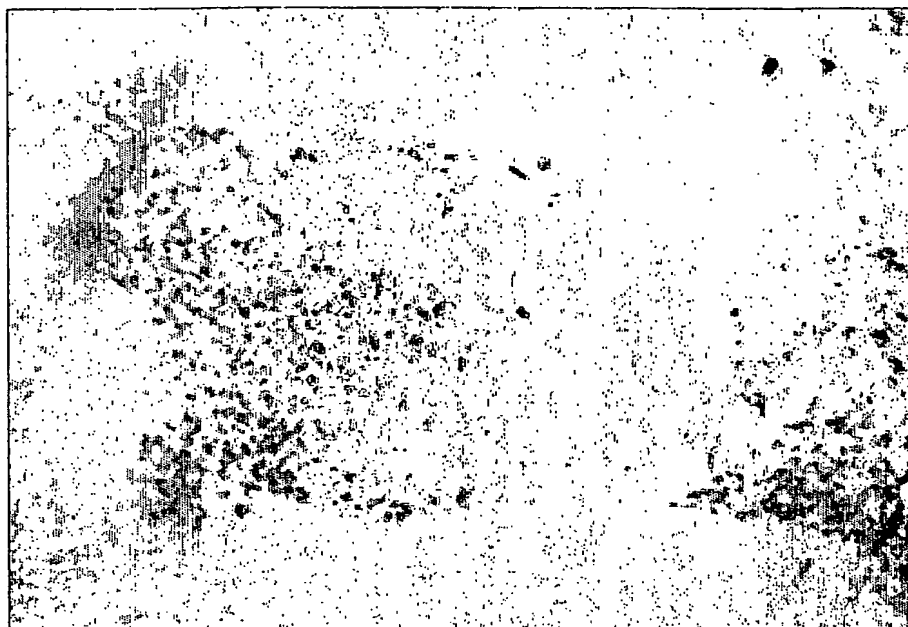
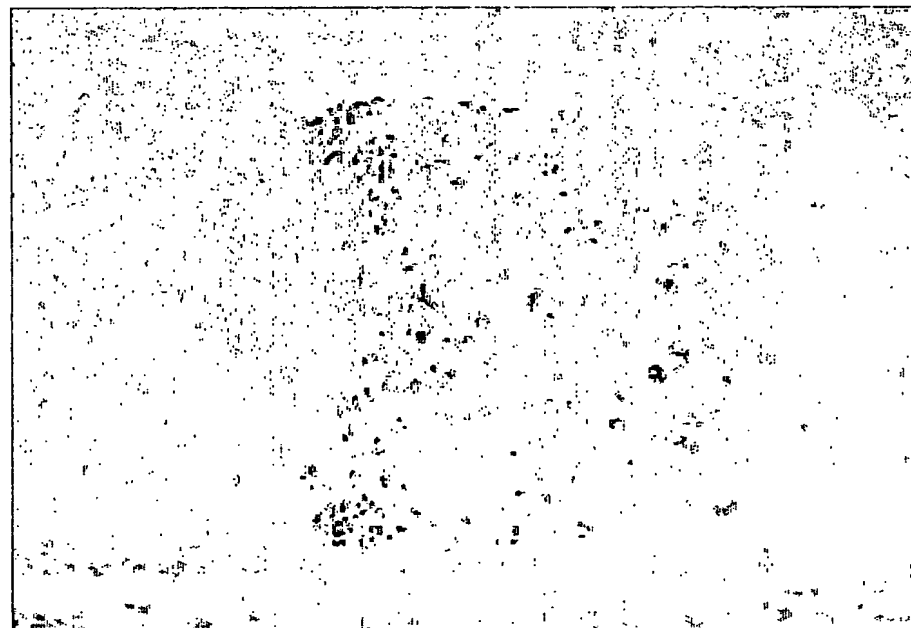




図 27  
GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E16.5)

Coll10a1

wild type



Galnt3 tg

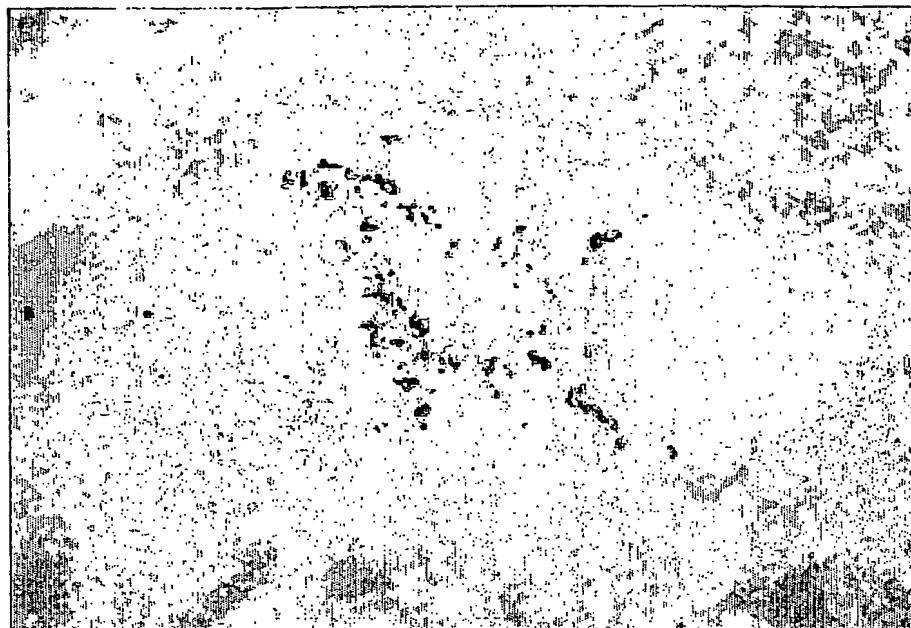


図 28

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E16.5)

osteopontin

wild type

Galnt3 tg

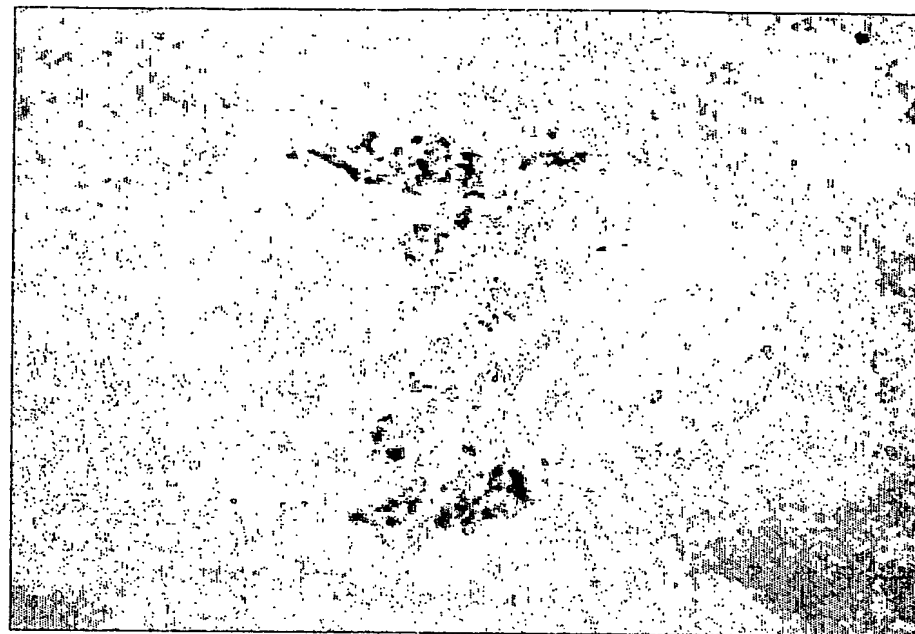
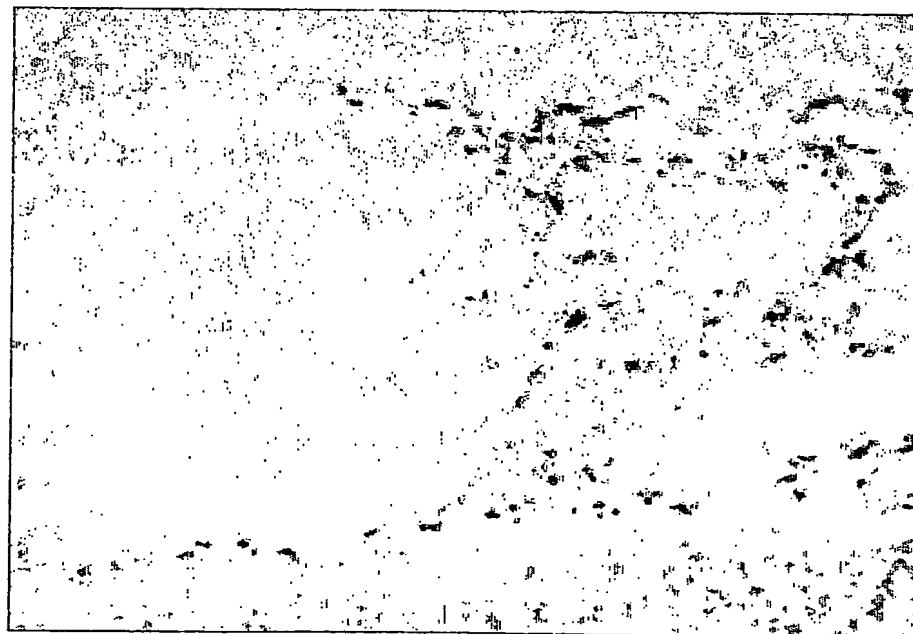


図 29

GALNT3 Tgマウスの表現型

(18.5)

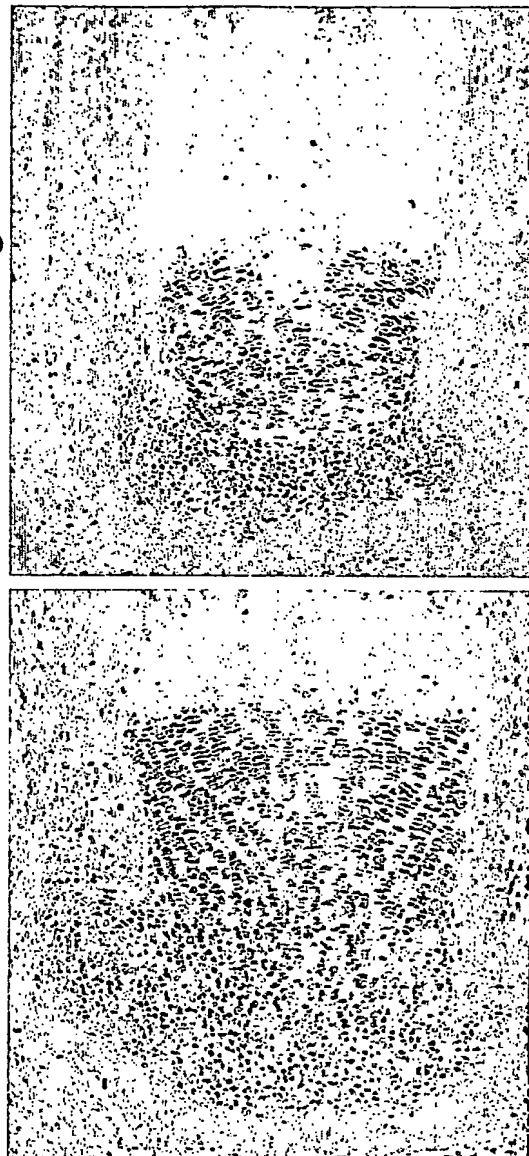
Aggrecan

A

mRNA

wt

Galnt3 tg



B

protein

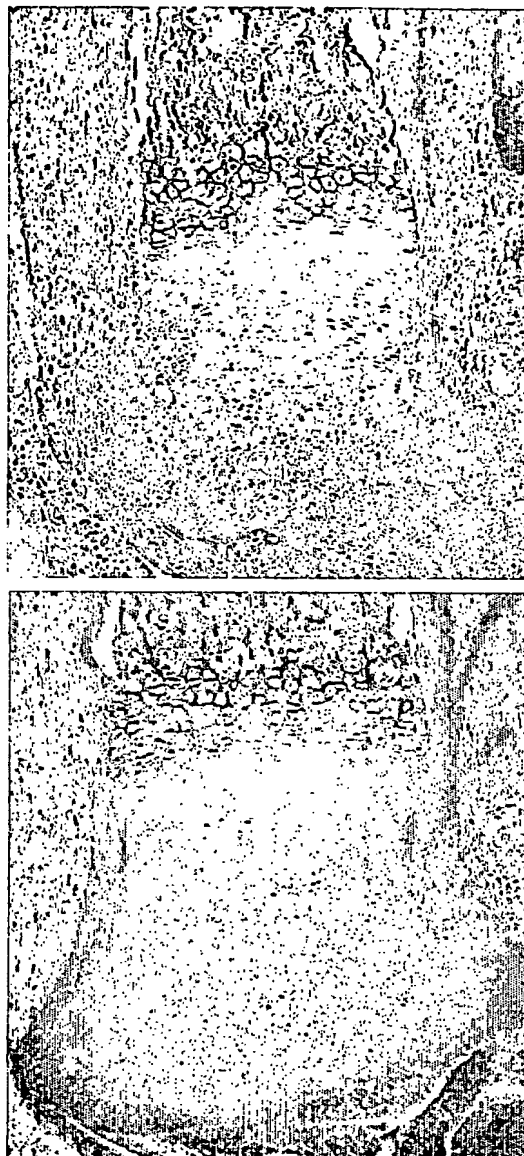
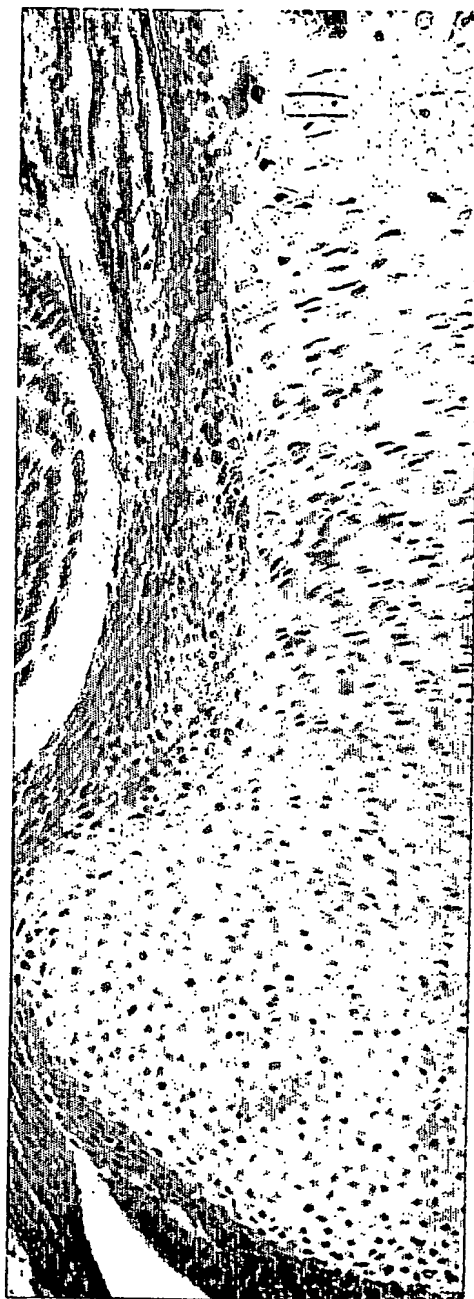


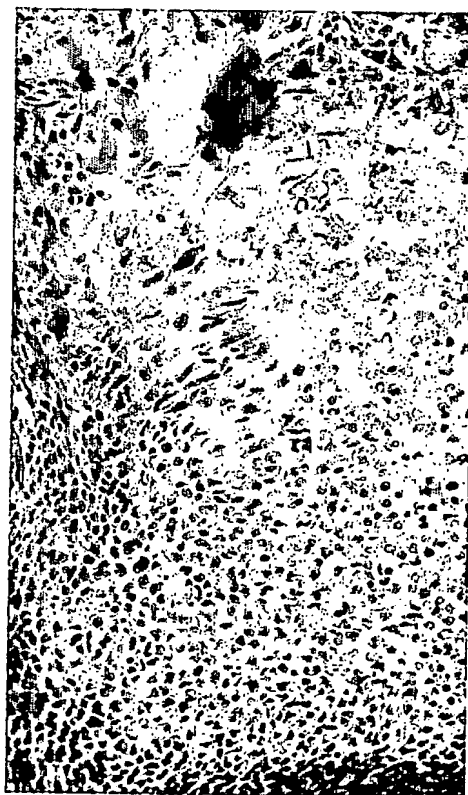
図 30

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E16.5)

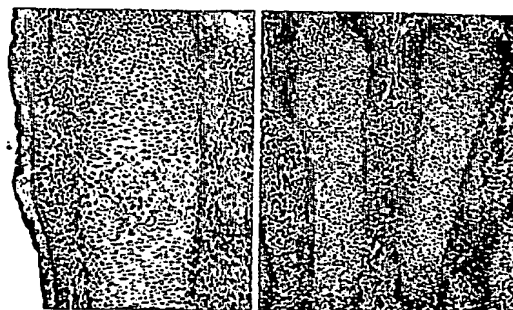
Safranin O



wild type



Galnt3 tg



wild type

Galnt3 tg

図 3 1 GALNT3 Tgマウスの表現型 (E18.5)

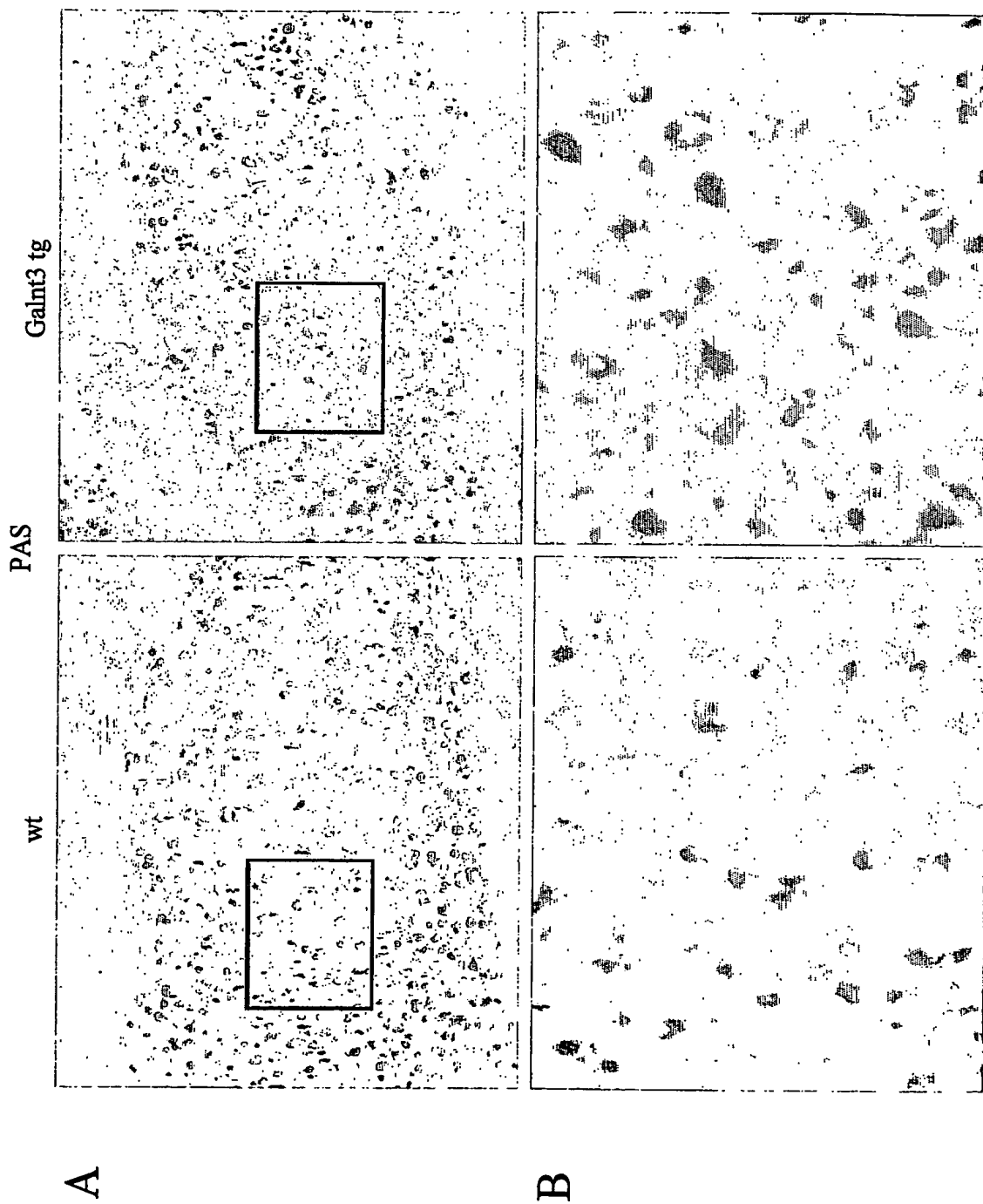
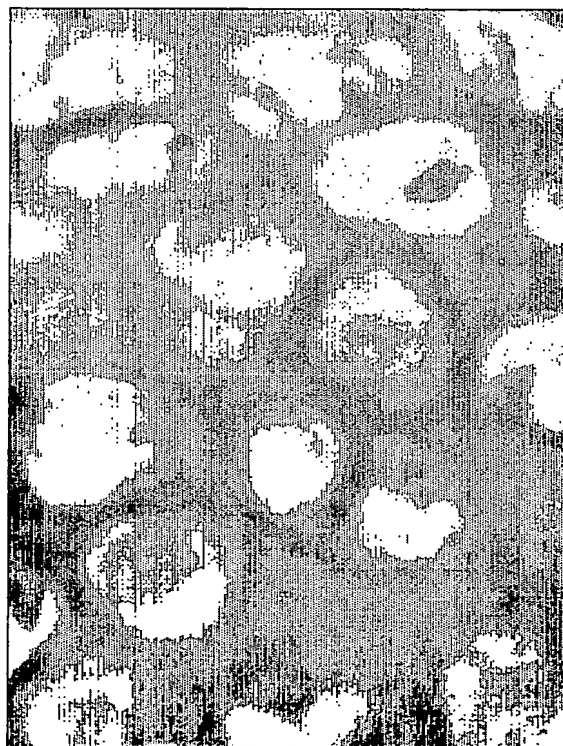


図 3 2

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(18.5)

Fibronectin

wt



Galnt3 tg

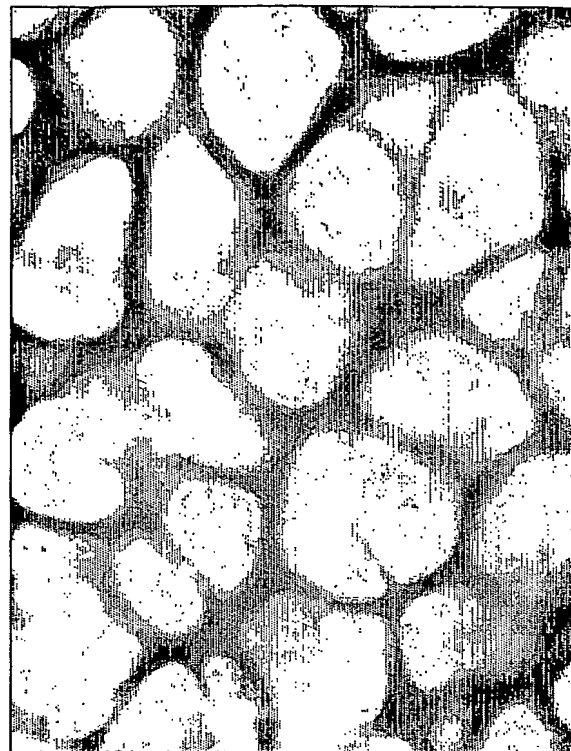


図 3 3 GALNT3 Tgマウスの表現型 (E18.5)

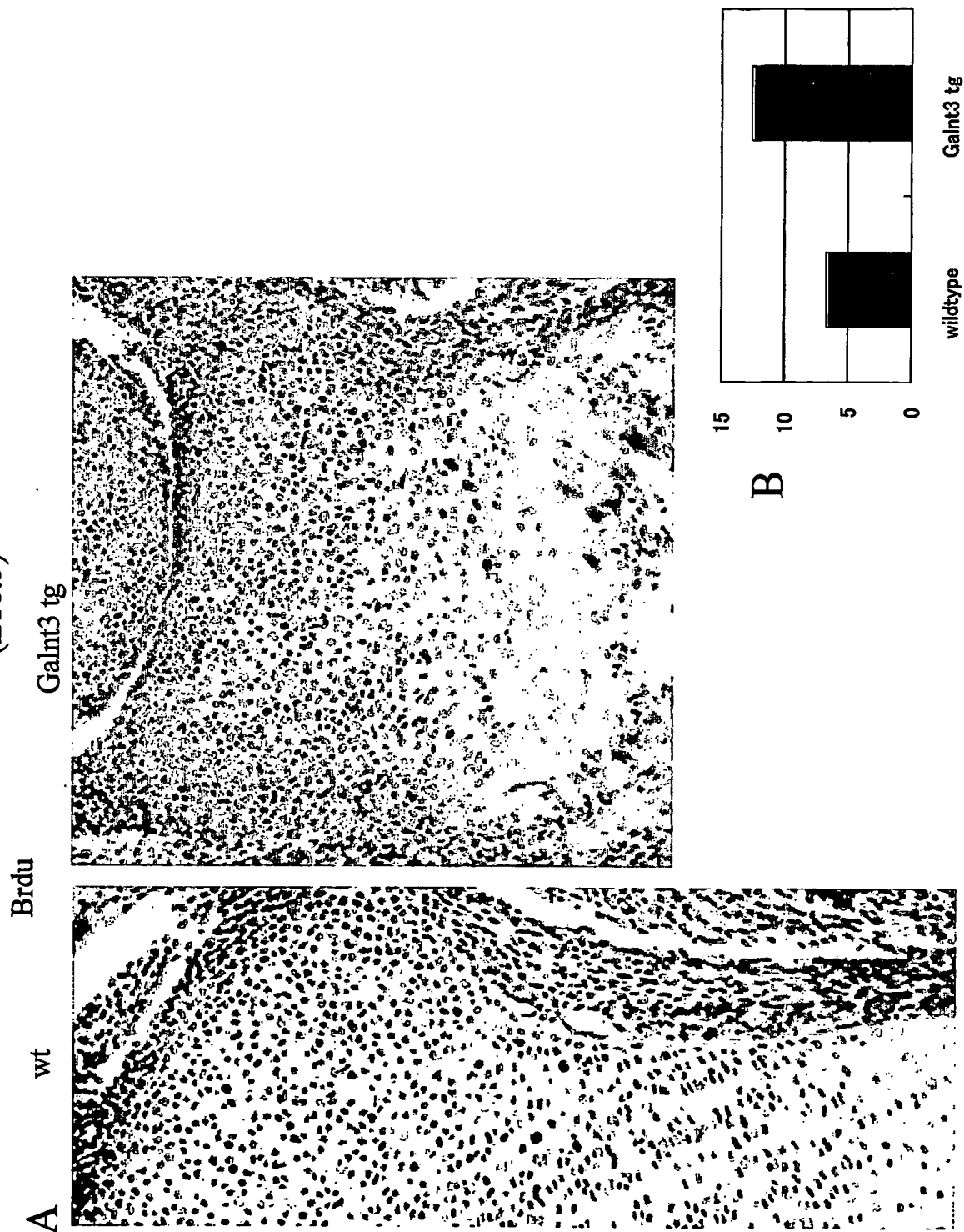


図 34

GALNT3 Tgマウスの表現型  
(E18.5)

Tunnel

wt

Galnt3 tg





## SEQUENCE LISTING

<110> Teijin Pharma Limited  
Komori, Toshihisa

<120> Genes related to Bone and/or Joint Diseases

<130> PH-2274-PCT

<150> JP 2003-359172

<151> 2003-10-20

<160> 114

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 5220

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (274).. (1962)

<223>

<400> 1

cggaactgct tcgactgcaa agcttcaagc gcagcctggg agcggcctgg tggccctatc 60

ccggcagctc cacacagcag aacgccctgg gtccttgaaa ctcgaaaccg gggctcagaa 120

ccagcggaaa ccaaagcgaa atccttgaac ttctctgaac aattgcttcc gggcggttgc 180

tgagagccgg gggacctgac cggagcccag gccgcgtatg gcgcgcccct gatgtcacac 240

ggacgccagc gaggccagcg ctccggctgc agc atg gac cgc gcg ggg cgc ctg 294

Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu

1

5

ggt gcg ggc ctg cgg gga ctc tgc gtg gct gca ctc gtg ctc gtg tgc 342

Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val Ala Ala Leu Val Leu Val Cys

10

15

20

gcc gga cac ggg ggc cgc cgc gag gat ggg gga cca gct tgc tac gga 390

Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly

| 25  | 30  | 35  |     |
|---|-----|-----|-----|
| gga ttc gac ctc tac ttc atc ctg gac aag tca gga agt gtg ctg cac |     |     | 438 |
| Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His |     |     |     |
| 40  | 45  | 50  | 55  |
| cac tgg aat gaa atc tac tac ttc gtg gag cag ttg gct cat aga ttc |     |     | 486 |
| His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val Glu Leu Ala His Arg Phe     |     |     |     |
|   | 60  | 65  | 70  |
| atc agc cca cag cta agg atg tcc ttc att gtc ttc tct act cga ggg |     |     | 534 |
| Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly |     |     |     |
|   | 75  | 80  | 85  |
| aca act tta atg aaa cta act gag gac agg gaa cag atc cga caa ggc |     |     | 582 |
| Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly |     |     |     |
|   | 90  | 95  | 100 |
| cta gaa gag ctc cag aaa gtt ctg cca gga gga gac act tac atg cac |     |     | 630 |
| Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His |     |     |     |
|   | 105 | 110 | 115 |
| gaa gga ttc gag agg gcc agt gag cag att tac tat gag aac agt caa |     |     | 678 |
| Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Ser Gln |     |     |     |
|   | 120 | 125 | 130 |
| gga tac agg acg gcg agc gtc atc atc gcg ttg acg gat ggg gag ctg |     |     | 726 |
| Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu |     |     |     |
|   | 140 | 145 | 150 |
| cac gag gac ctc ttc ttc tac tca gag agg gag gct aac cga tcc cga |     |     | 774 |
| His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg |     |     |     |
|   | 155 | 160 | 165 |
| gac ctt ggt gcg att gtt tac tgc gtt ggc gtg aag gat ttc aat gaa |     |     | 822 |
| Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu |     |     |     |
|   | 170 | 175 | 180 |
| act cag ttg gct cgg att gca gac agt aag gac cac gtg ttt cct gtg |     |     | 870 |
| Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val |     |     |     |
|   | 185 | 190 | 195 |
| aac gac ggc ttc cag gct ctc caa ggc att atc cac tca att tta aag |     |     | 918 |
| Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys |     |     |     |
|   | 200 | 205 | 210 |

|   |      |
|---|------|
| aaa tcc tgc atc gaa att ctg gcg gct gaa cca tcc acc atc tgc gcg | 966  |
| Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala |      |
| 220 225 230   |      |
| gga gag tcc ttt caa gtg gtc gta aga gga aat ggc ttc cga cat gcc | 1014 |
| Gly Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala |      |
| 235 240 245   |      |
| cgc aat gtg gac agg gtc ctc tgc agc ttc aaa atc aat gac tca gtc | 1062 |
| Arg Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val |      |
| 250 255 260   |      |
| acg ctc aat gag aag ccc ttt gct gtg gaa gac act tat ttg ctg tgc | 1110 |
| Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys |      |
| 265 270 275   |      |
| cca gca cca atc ttg aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctg cag gtc | 1158 |
| Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val |      |
| 280 285 290 295   |      |
| agc atg aac gac ggc ctg tcc ttc atc tcc agt tct gtc atc atc acc | 1206 |
| Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr |      |
| 300 305 310   |      |
| acc aca cac tgt tca gac ggc tcc atc ctg gcg att gct ctg ctg gtc | 1254 |
| Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val |      |
| 315 320 325   |      |
| ctc ttc ctg ctg ctg gcc ctg gcg ctg ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc | 1302 |
| Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu |      |
| 330 335 340   |      |
| tgc tgc aca gtg atc atc aag gag gtc cct cca ccc cct gtt gag gag | 1350 |
| Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu |      |
| 345 350 355   |      |
| agt gag gaa gaa gac gat gat ggt ttg cca aag aag aaa tgg ccc aca | 1398 |
| Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr |      |
| 360 365 370 375   |      |
| gta gat gcc tct tat tat ggt gga cgc ggt gtg gga ggc att aaa aga | 1446 |
| Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg |      |
| 380 385 390   |      |

atg gag gtc cgc tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggg gcg aag 1494  
 Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys  
 395 400 405

tta gaa aag gca aag aat gca cga gtc aag atg cca gag caa gaa tat 1542  
 Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr  
 410 415 420

gag ttc cca gaa ccc cga aac ctc aac aac aac atg cgc cgg cct tcc 1590  
 Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser  
 425 430 435

tcg cct cgg aag tgg tac tcg ccc atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg 1638  
 Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu  
 440 445 450 455

tgg gtt ctg ctg aga aaa gga tat gac cga gtg tct gtg atg agg cca 1686  
 Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro  
 460 465 470

cag cca gga gac acg gga cgc tgt atc aac ttc acc aga gtg aag aac 1734  
 Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn  
 475 480 485

agt cag cca gcc aag tat ccc ctg aac aac acc tac cac ccc agc tcc 1782  
 Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser  
 490 495 500

cca cct ccc gct cct atc tac aca ccc cca ccc cct gct ccc cac tgc 1830  
 Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys  
 505 510 515

cct ccc cca gcc ccc agt gcc ccc act cct ccc att cct tcc cca cca 1878  
 Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro  
 520 525 530 535

tcc act ctc ccc cct cct cct cag gcc cca ccc cct aac agg gca cct 1926  
 Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro  
 540 545 550

ccc ccc tcc cga cct cct cca agg cct tct gtc tag aaccctaaagt 1972  
 Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val  
 555 560

ccgagctctg ggctgcctga gcaactccag caggaggctt ctctgctgaa agaaagatct 2032

gcccagccta tgtggtgagt ggcggctgat gtttgcacga tttaaaagca agtcgtgatg 2092  
ggcagaacaa aatgggcatt ttgaactgcc tgaagacaga caatgagaca ataacagtca 2152  
cattatagcc tgtgaccctt cacctctaga ggaaggttcc cgagatggcc acattgccac 2212  
agtgtcttca gccagattat gtcccatgaa gaccaggaag aaagtgactt ccaagaatgg 2272  
aatgcagcat tggataagaa acacctggct gagattctga cctcactgat ttgactcttg 2332  
attcttggac tgggagccag gccatctcca cccctggtac caccagcaa ctctgaaaat 2392  
gtgcagtgtc cctagtatgc atcgaatagg tatccaactg ggatctgcag gttgccttat 2452  
aaagagcata tgctctattc tctttccga acttctggt ttcccagtga tgagggaagg 2512  
ggaaaggtgt tgccatgctt agaagttaga ggacgtcagt gctcagcact gatggagaag 2572  
cgttgatggg agtgtccagc tcttacatct agaaatggct ggcttcagca ggcacagttc 2632  
ctaaaccaac aagccttgct attgtcaaag gcaacctact aatgattcac cttaaacatc 2692  
aaggttgact gtggcatagg tcagagctga tcacacagaa ccttccccat gaaatcgcaa 2752  
ggttcctcat cttcaaatac ccaggacccc agagatttct aaatccagct aagagacagt 2812  
agtctgact tggcaagaaa accattccca gttgttttac tctgaaacag gccgttgat 2872  
gtatggtata tctctccttg gcctttcaac ctgctcacia gtattaccag ttatgaagca 2932  
aggagaaata catccagtgt gtaatagaaa agctctgccc acaatcccca tgtcactcct 2992  
ctacattatt ctgaagctgc ttggctcagt agccctttaa cctcatgtag actctggaca 3052  
ctgtcaccca atcatgaaaa cagaggtcat tgtcaaaggc agtgtatagc ctgtacaaaa 3112  
atgatgcttc ctctctcagt ttccacaggc cccaaaattc ctgtcttagg ctctaaacc 3172  
tctaaacttt ttcttggaac aaaagatata aaacgggcat aagtttttat gttttgggct 3232  
gtgatctcca aagatccttc aagaactcaa gttagcctca ttcttccagc ttgtttagaa 3292  
cagaggcatc caggtgtcat gcactccata gacaccaatc cttgttccca aggagacat 3352

|            |             |            |            |             |             |      |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|------|
| tattaatcaa | tctcagcact  | agttctcaat | ttaatccaat | tatatTTTTc  | cacagtactt  | 3412 |
| cacatctctt | atgacctgtt  | ggtcatcagt | tagaattgag | agagataaac  | actgtttgta  | 3472 |
| atccctacct | tagaaagaaa  | agcagaggag | aatgggggaa | caccagcat   | aaaagttatt  | 3532 |
| atctggggaa | aatcgacctg  | aaagaacgcc | caagtccaag | acctatgggtg | ctgacaccaa  | 3592 |
| agtaacactt | tcccaagtgt  | acccagacc  | ccactcttct | ccctgtggcc  | accactccct  | 3652 |
| gcttttcagg | agttgtgaaa  | aagatctcct | tcacccttac | tgtgccccca  | tattagaaca  | 3712 |
| aggcttgttt | agtgtagtcc  | ttgttaaaca | ggtgccagaa | tgtctcagcc  | acctgagatg  | 3772 |
| acattgctgg | gccccagaaa  | accattccaa | ggagaatggg | ctccccaggc  | tcagagcatg  | 3832 |
| caactatgag | cccatggcaa  | ctgttttgac | tgctggcagt | acaaaacggg  | ccaccccaca  | 3892 |
| ttacagctgc | aggattttgtg | cagccataag | aaagtatgaa | ccaagatgct  | gggtgttgctg | 3952 |
| ttcaacaagc | atgggcttcg  | gggaaggcag | cagactccga | gagcaggcct  | tgtgcagtgt  | 4012 |
| cccaaggggc | tgtggtgaag  | tgtctgagga | aaaatgaatg | ctgatacatg  | gtgattctga  | 4072 |
| gaagaatttg | caaggtttga  | ccttagaatt | tatggaatgt | cttccctggg  | cattcagaat  | 4132 |
| tatggctaga | agtttctaga  | aaccgtcaag | gttaatacct | ttcagagtag  | gtgattacag  | 4192 |
| gcaggaagag | ctttgatgtg  | gtttacaaag | cccatcagtt | ctgtgtcatt  | ccctgtaagc  | 4252 |
| aacaggagat | ggtggttggtg | attagcaaac | tgcatgtgtt | atttgtttga  | ctccttgtta  | 4312 |
| ttgtccttac | ggaggatttt  | ttttatataa | gccaaatttt | gttgatatata | ttcatattcc  | 4372 |
| acgtgacaga | tggaagcacg  | tcctatcagt | gtgaataaaa | agaacagttg  | tagtaaatta  | 4432 |
| ttaaagccag | tgatttcatg  | gcaggttacc | ctaccaagct | gtgcttggtg  | atctcccatg  | 4492 |
| accatactgc | ttttacaatg  | tacaaatagt | tcctaggtga | cgagaccctc  | ctttacataa  | 4552 |
| tgccgatgac | agccttgctg  | ggaactgcgg | tccttctgct | gtgacagcca  | gctcgaaaac  | 4612 |
| aggtcctgcc | tggagcttgc  | cacacacttt | agggagacat | aagagctgtc  | tttccccagc  | 4672 |
| gtcagggaca | aagctaccat  | aaagaagtgg | aaaagtcttg | gctctccagc  | ctgggacaga  | 4732 |

```

ggtctctctg gaacccaag gaagagcaga aatgatacct gcctgccact gcacacaatg 4792
tgatgggtgga aaatccatca aggaataatt gtgagataat gaccgacagt tcaggcgcaa 4852
aggggaattca tgctgtgtaa agtgggtgga attcgtttgc aagctatgca aagcctgata 4912
ttactcacca ggaggatgga aagggttttt ttagttatct gagctcagct gagttatcac 4972
gcttggagaa ccgatttaaa ggaattagaa tatgatttct gaatacacat aacattaaac 5032
tcttctcttt ttctatggtg atttagttat ggacgttcag cgtctctgag ttattggtat 5092
aaaagacttg tcatcacgcg actgtgctgt aggagactgg gctgaacctg tacaatggta 5152
taccctggaa gttgcttttt taaaaaaaaa taataataaa cacctaaaat caaaaaaaaaa 5212
aaaaaaaaa 5220

```

<210> 2  
 <211> 562  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

<400> 2

```

Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val
1           5           10          15

```

```

Ala Ala Leu Val Leu Val Cys Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp
          20          25          30

```

```

Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp
          35          40          45

```

```

Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val
          50          55          60

```

```

Glu Gln Leu Ala His Arg Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe
65          70          75          80

```

Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp  
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro  
100 105 110

Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln  
115 120 125

Ile Tyr Tyr Glu Asn Ser Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile  
130 135 140

Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu  
145 150 155 160

Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val  
165 170 175

Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser  
180 185 190

Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly  
195 200 205

Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala  
210 215 220

Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg  
225 230 235 240

Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser  
245 250 255



Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val  
 260 265 270

Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly  
 275 280 285

Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile  
 290 295 300

Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile  
 305 310 315 320

Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu  
 325 330 335

Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val  
 340 345 350

Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu  
 355 360 365

Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg  
 370 375 380

Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly  
 385 390 395 400

Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val  
 405 410 415

Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn  
 420 425 430

Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile  
 435 440 445

Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp  
 450 455 460

Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile  
 465 470 475 480

Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn  
 485 490 495

Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro  
 500 505 510

Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr  
 515 520 525

Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala  
 530 535 540

Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro  
 545 550 555 560

Ser Val

<210> 3  
 <211> 1734  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (257).. (1012)  
 <223>

<400> 3

cccacgcgtc cgcgctcctg atctccagag gaccccgggc tgggacaggg gccttggcga 60

ggctgcagct gctgtggcag tagcttggga tggaggtctt tcttgctggg aactgaggag 120

ctgagaggct cctgtcaggc tcctgtccta aactcttggc acttgcggtg gcttgggctt 180

cacacactgt cagacacctt cttggtggcc tcctcggcct caggtttgaa gctggctcca 240

caagggacac ggtgac atg agg ggc aac cca ctg atc cat ctt ctg gcc att 292  
Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile  
1 5 10

tcc ttc ctc tgc att ctc tca atg gtg tat tcc cag ctg tgc cca gca 340  
Ser Phe Leu Cys Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala  
15 20 25

ccc tgt gcc tgt cct tgg aca cca ccc cag tgc cca ccg ggg gta ccc 388  
Pro Cys Ala Cys Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro  
30 35 40

ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgt cga gtg tgt gca cgg agg ctg 436  
Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu  
45 50 55 60

ggg gag tcc tgc gac cac ctg cat gtc tgc gac ccc agc cag ggc ctg 484  
Gly Glu Ser Cys Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu  
65 70 75

gtt tgt cag cct ggg gca ggc ccc agt ggc cgt ggt gct gtg tgc ctc 532  
Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu  
80 85 90

ttc gaa gag gat gac ggg agc tgt gag gtg aat ggc cgc agg tac ctg 580  
Phe Glu Glu Asp Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu  
95 100 105

gat ggg gag acc ttt aaa ccc aat tgc agg gtt ttg tgc cgc tgt gat 628  
Asp Gly Glu Thr Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp  
110 115 120

gac ggt ggt ttc acc tgc ctg ccg ctg tgc agt gag gat gtg cgg ctg 676  
Asp Gly Gly Phe Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu  
125 130 135 140

|   |      |
|---|------|
| ccc agc tgg gac tgc cca cgc ccc agg aga ata cag gtg cca gga agg   | 724  |
| Pro Ser Trp Asp Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg   |      |
| 145 150 155   |      |
| tgc tgc ccc gag tgg gtg tgt gac cag gca gtg atg cag ccg gca atc   | 772  |
| Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile   |      |
| 160 165 170   |      |
| cag ccc tcc tca gcc caa gga cac caa ctt tct gcc ctt gtc act cct   | 820  |
| Gln Pro Ser Ser Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro   |      |
| 175 180 185   |      |
| gca tct gcc gat ggc ccc tgt cca aac tgg agc aca gcc tgg ggc ccc   | 868  |
| Ala Ser Ala Asp Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro   |      |
| 190 195 200   |      |
| tgc tca acc acc tgt ggg ttg ggc ata gcc acc cga gta tcc aac cag   | 916  |
| Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln   |      |
| 205 210 215 220   |      |
| aac cga ttc tgc caa ctg gag atc cag cgt cgc ctg tgt ctg tcc aga   | 964  |
| Asn Arg Phe Cys Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg   |      |
| 225 230 235   |      |
| ccc tgc ctg gca tcc agg agc cac ggc tca tgg aac agt gcc ttc tag   | 1012 |
| Pro Cys Leu Ala Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe       |      |
| 240 245 250   |      |
| agccattgcg gggatgtgga tacagggcct gccattctca gcaaagtcc ctaggaccag  | 1072 |
| gccctggact gatggtagat gcccctctcc atgctcttgg ctgcagttaa ctgtcctggg | 1132 |
| tggattcagt gtccagagcc tctgagcgat ccctgctctg tctgaggtgg gggaagcagg | 1192 |
| tgaccagctc catttctctg gattctgacc caggcttctg ggttctctg gctagttcct  | 1252 |
| caaaacttcc ctgtatgaaa aggacaacca aaaggacctt taaagctaag ctgtactggg | 1312 |
| caagcctggc caccatgctg gggatagtga cagtaatagg taccaggcag cagattgcct | 1372 |
| gaaacatcca ggtcccttct tggacttcta tgtgcttgct ccaaagatta tgggtgacct | 1432 |
| tgtaagtgtg cctttcctga tctgagaaca ccctgcccgg ctgggaagaa ttttctggga | 1492 |

acatgaagag atggaatcac actattctta agagcgtttg ccaagtccag gaacttgacc 1552  
 tttgtatttg taaaaataca catctcttaa atgctcacia agcaagaggc tccacacttc 1612  
 tggcaggcca gggcctttct cttcagcatg agagagacaa ggaacagtag agtaccctcc 1672  
 tctggaggac tggcccgtc tggaataaac acccaaataca agtgtggaaa aaaaaaaaaa 1732  
 aa 1734

<210> 4  
 <211> 251  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

<400> 4

Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile Ser Phe Leu Cys  
 1 5 10 15

Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala Pro Cys Ala Cys  
 20 25 30

Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro Leu Val Leu Asp  
 35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Ser Cys  
 50 55 60

Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro  
 65 70 75 80

Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu Phe Glu Glu Asp  
 85 90 95

Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu Asp Gly Glu Thr  
 100 105 110

Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp Asp Gly Gly Phe  
 115 120 125

Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp  
 130 135 140

Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg Cys Cys Pro Glu  
 145 150 155 160

Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile Gln Pro Ser Ser  
 165 170 175

Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro Ala Ser Ala Asp  
 180 185 190

Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr  
 195 200 205

Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys  
 210 215 220

Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu Ala  
 225 230 235 240

Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe  
 245 250

<210> 5  
 <211> 3548  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (88).. (2190)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 5

|  |     |
|--|-----|
| actggacccg ccctcgaccc gggctgtgct ttgggtgttct taagtcgtgc cgcgtgcgca | 60  |
| acggtagtga cgcgtttttac ccggagc atg gcg gat acc ggc ttg cgc cgc gtg | 114 |
| Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val                                |     |
| 1 5  |     |
| ggt ccc agc gac ctt tat ccc ctt gtg ctc aga ttt ctg cgg gat agc    | 162 |
| Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser    |     |
| 10 15 20 25  |     |
| caa ctc tcg gag gtg gcc agt aaa ttt gca aaa gcg acc ggc gct aca    | 210 |
| Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr    |     |
| 30 35 40   |     |
| cag cag gac gcc aat gcc tcg tcc ctc ttg gac atc tat agc ttc tgg    | 258 |
| Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp    |     |
| 45 50 55   |     |
| ctc aag tcc acc aaa gcc cca aag gtg aag tta cag tca aat gga cca    | 306 |
| Leu Lys Ser Thr Lys Ala Pro Lys Val Lys Leu Gln Ser Asn Gly Pro    |     |
| 60 65 70   |     |
| gtg acc aag aag gct aag aaa gag act tca tcc agt gac agc agt gag    | 354 |
| Val Thr Lys Lys Ala Lys Lys Glu Thr Ser Ser Ser Asp Ser Ser Glu    |     |
| 75 80 85   |     |
| gac agc agt gag gac gag gac aaa aaa gcc cag gga ctt ccc aca cag    | 402 |
| Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp Lys Lys Ala Gln Gly Leu Pro Thr Gln    |     |
| 90 95 100 105  |     |
| aag gct gcc gca cag gtc aag cga gcc agt gtg cct cag cat gct gga    | 450 |
| Lys Ala Ala Ala Gln Val Lys Arg Ala Ser Val Pro Gln His Ala Gly    |     |
| 110 115 120  |     |
| aag gca gca gcc aaa gct tca gag agc agc agt agt gaa gaa tcc agt    | 498 |
| Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser    |     |
| 125 130 135  |     |
| gag gaa gag gaa gag gac aaa aag aaa aag cct gtc cag aag gca gct    | 546 |
| Glu Glu Glu Glu Glu Asp Lys Lys Lys Lys Pro Val Gln Lys Ala Ala    |     |
| 140 145 150  |     |

|   |      |
|---|------|
| aag ccc caa gcc aag gca gtc aga cct cct gcg aag aag gca gag agc | 594  |
| Lys Pro Gln Ala Lys Ala Val Arg Pro Pro Ala Lys Lys Ala Glu Ser |      |
| 155 160 165   |      |
| tct gag tcg gac tca gac tcg gat tcg gac tcc agc tca gag gaa gaa | 642  |
| Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu |      |
| 170 175 180 185   |      |
| aca cca cag acc cag aag cca aag gca gct gtg gca gca aaa gct cag | 690  |
| Thr Pro Gln Thr Gln Lys Pro Lys Ala Ala Val Ala Ala Lys Ala Gln |      |
| 190 195 200   |      |
| act aaa gcc gaa gcc aaa cca ggt aca cca gcg aaa gca cag cct aag | 738  |
| Thr Lys Ala Glu Ala Lys Pro Gly Thr Pro Ala Lys Ala Gln Pro Lys |      |
| 205 210 215   |      |
| gta gcc aat ggc aaa gca gcc gcc agc agc agc agc agc agc agc agc | 786  |
| Val Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser |      |
| 220 225 230   |      |
| gat gac tca gag gaa gag aag aag gca gct gca cct ccc aag aag act | 834  |
| Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys Lys Ala Ala Ala Pro Pro Lys Lys Thr |      |
| 235 240 245   |      |
| gta cca aaa aag caa gtc gtg gcc aag gcc cca gtg aaa gta gct gcc | 882  |
| Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Val Ala Ala |      |
| 250 255 260 265   |      |
| gcc ccc acc cag aag agc tcc agc agt gag gat tct tcc agt gaa gag | 930  |
| Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser Glu Glu |      |
| 270 275 280   |      |
| gag gag gga cag aga caa ccc atg aag aaa aaa gca ggt ccc tac agt | 978  |
| Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro Met Lys Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser |      |
| 285 290 295   |      |
| tca gtt cca cca ccc tct gtt cct tta cca aag aag tcc ccg gga acc | 1026 |
| Ser Val Pro Pro Pro Ser Val Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr |      |
| 300 305 310   |      |
| cag gct cca aag aaa gct gct gcg cag aca cag cct gca gac agc agt | 1074 |
| Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser |      |
| 315 320 325   |      |
| gac gac agc agt gac gat tct gat tca agt tct gag gaa gag aaa aaa | 1122 |



|   |      |
|---|------|
| Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys |      |
| 330 335 340 345   |      |
| cct cca gct aag acg gtc gtc tcc aag aca ccc gcc aaa gca gct cca | 1170 |
| Pro Pro Ala Lys Thr Val Val Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro |      |
| 350 355 360   |      |
| gtg aag aag aaa gca gaa agc tct tca gac agc tcg gat tct gac agt | 1218 |
| Val Lys Lys Lys Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser |      |
| 365 370 375   |      |
| tct gag gat gaa gct cct gcc aag cca gtc agt aca acc aag agt ccc | 1266 |
| Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro |      |
| 380 385 390   |      |
| aag cca gct gtc act ccg aag cca tct gca gca aag gca gtg aca act | 1314 |
| Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr |      |
| 395 400 405   |      |
| cct aag caa cct gca ggc agt aac cag aaa cct cag agc agg aag gct | 1362 |
| Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala |      |
| 410 415 420 425   |      |
| gac agc agc tcc agc gag gag gaa agc agc tcc agc gag gag gag gag | 1410 |
| Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu |      |
| 430 435 440   |      |
| gcc tcc aag aaa agt gcc aca acc ccc aag gcc aag gtg act gct aaa | 1458 |
| Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys |      |
| 445 450 455   |      |
| gca gca ccc gcc aaa cag gcc cct cag gct gct ggg gac agc agc tct | 1506 |
| Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser |      |
| 460 465 470   |      |
| gac tca gat agt tcc agc agt gaa gag gag gag aag act cct aag ccc | 1554 |
| Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro |      |
| 475 480 485   |      |
| cca gct aag aag aag gca gca ggt gga gcc gtt tct aca cca gcc cct | 1602 |
| Pro Ala Lys Lys Lys Ala Ala Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro |      |
| 490 495 500 505   |      |
| ggg aag aaa gca gag gcc aag agc agc agc agc agc agc agc agc agc | 1650 |
| Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser |      |

| 510   | 515 | 520 |      |
|---|-----|-----|------|
| tcc gaa gat tcc agt gaa gag gag aaa aaa aag aag ccc aaa gct act<br>Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr<br>525 530 535     |     |     | 1698 |
| acc cct aaa ata cag gca agc aag gcc aat ggc act cca gct tct ctg<br>Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu<br>540 545 550     |     |     | 1746 |
| aat gga aaa gca gcc aag gaa agt gag gag gaa gag gag gag gaa gaa<br>Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu<br>555 560 565     |     |     | 1794 |
| aca gaa gag aag aaa aag gca gct ggg acc aag cca ggt tca ggc aaa<br>Thr Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys<br>570 575 580 585 |     |     | 1842 |
| aaa cgg aag cag aat gag acc gca gat gaa gca aca act cct caa gct<br>Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala<br>590 595 600     |     |     | 1890 |
| aag aaa gtt aag ctc gag acc ccc aat acg ttt cca aaa agg aag aag<br>Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys<br>605 610 615     |     |     | 1938 |
| gga gaa aga agg gcg tct tcc cct ttc cga agg gtc agg gag gag gag<br>Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu<br>620 625 630     |     |     | 1986 |
| att gag gtg gac tct cga gtg gcg gac aat tcc ttt gat gcc aag cga<br>Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg<br>635 640 645     |     |     | 2034 |
| ggt gca gct gga gac tgg ggg gag cga gcc aat cag gtt ctg aag ttc<br>Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe<br>650 655 660 665 |     |     | 2082 |
| acc aaa ggc aag tcc ttc cgg cat gaa aaa acg aag aag aag cga ggc<br>Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly<br>670 675 680     |     |     | 2130 |
| agc tac cgg gga ggc tcc atc tct gtc cag gtc aat tcc gtc aaa ttc<br>Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe<br>685 690 695     |     |     | 2178 |

gac agc gag tga cacgtggtca tcctttggca aaggaagggt gattttggga 2230  
Asp Ser Glu  
700

gactggcact caactccagt ggaccagaa actccgtggt aggagacagt tgtgacaagg 2290

acgggtgtgga gcaggtcctg aggtgtgtca gcctgcagtc ctctcaggct cttttttctg 2350

gacagctgaa tatcaaggac aaaaaggatt ttttttttta aagaaacca ttcagttgtc 2410

aattgccttc ctgttctgtg ggtcttcata ctgagagatt tgtatatttt atattaaatc 2470

atgtcataca gatttttgtt gtgattttca gagatgactt ccacagatta aagtcttagc 2530

tgttgccata ggcaaagcaa aacaacacat ggtaataatt ttcctactg gaggattctc 2590

tttatgtgaa agccctggtg ggcaatgaca taagtcttgt gatgattgtc tgctaagcat 2650

actctgtgct catcttcata cattggggccc ggcaccaaag cttctagaag ccagcgtgga 2710

tctaccaact ttgggggata aaattgccat tcttggtgca gtaacctact aattggcagg 2770

caggattctc gagtgtgtga atgccatgca gctgtctttg tttgttctt ggtagctgtt 2830

actgctacat gtttacagta ctttttagttt taatttcgaa gtaagctttt ctgacagaca 2890

ttttgcaaca acttgactgt tgtatattga caagttcatg gatgtatttg attcttatta 2950

acatcaagga caggctggta agtacctgca tgggtgagtc actggtcaag gaaatggaga 3010

tgacctatga accctggtgt gaagtagata cactggatct cctgggcacc tggagcagca 3070

gcaggagaca gccaaggag gcaggagggc tctaactaag caggaccatt ttgtcttgaa 3130

gtcggtagac aggagtaatt atgccctgtt caagttggtc ccctggactc actattagta 3190

ccttacctat aatgttactg atacagacta gccaggaggc agggaggcat agctgggtgg 3250

tagtgtgctt gcttagcatt catagaccaa gtgtgatctc tatcaccgca ggaagtaaag 3310

agcagagaga ttcttgggcc aaggagtggt attataaagc tgtaggatgt gaccattggc 3370

agtgagggca ggggtgggac gtggctggcc tggtagaaaa cggataccgg gcattgcctc 3430

ccctgttttg tgtccacgct cacctggtaa cctgctaaaa gctgtggcag ctccttgtgg 3490  
aaggctgcat ggtcaaagtt ctgtgtctta ccacaaaaca ataaagtga tggttcct 3548

<210> 6  
<211> 700  
<212> PRT  
<213> Mouse

<400> 6

Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro  
1 5 10 15

Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser  
20 25 30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser  
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Thr Lys Ala Pro  
50 55 60

Lys Val Lys Leu Gln Ser Asn Gly Pro Val Thr Lys Lys Ala Lys Lys  
65 70 75 80

Glu Thr Ser Ser Ser Asp Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp  
85 90 95

Lys Lys Ala Gln Gly Leu Pro Thr Gln Lys Ala Ala Ala Gln Val Lys  
100 105 110

Arg Ala Ser Val Pro Gln His Ala Gly Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser  
115 120 125

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Asp Lys

130 135 140

Lys Lys Lys Pro Val Gln Lys Ala Ala Lys Pro Gln Ala Lys Ala Val  
145 150 155 160

Arg Pro Pro Ala Lys Lys Ala Glu Ser Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser  
165 170 175

Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Thr Pro Gln Thr Gln Lys Pro  
180 185 190

Lys Ala Ala Val Ala Ala Lys Ala Gln Thr Lys Ala Glu Ala Lys Pro  
195 200 205

Gly Thr Pro Ala Lys Ala Gln Pro Lys Val Ala Asn Gly Lys Ala Ala  
210 215 220

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys  
225 230 235 240

Lys Ala Ala Ala Pro Pro Lys Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val  
245 250 255

Ala Lys Ala Pro Val Lys Val Ala Ala Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser  
260 265 270

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro  
275 280 285

Met Lys Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser Ser Val Pro Pro Pro Ser Val  
290 295 300

Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala  
305 310 315 320

Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser  
325 330 335

Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys Pro Pro Ala Lys Thr Val Val  
340 345 350

Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro Val Lys Lys Lys Ala Glu Ser  
355 360 365

Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala  
370 375 380

Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys  
385 390 395 400

Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser  
405 410 415

Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu  
420 425 430

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr  
435 440 445

Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala  
450 455 460

Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser  
465 470 475 480

Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro Pro Ala Lys Lys Lys Ala Ala  
485 490 495

Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys  
500 505 510

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu  
515 520 525

Glu Lys Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser  
530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu  
545 550 555 560

Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Glu Lys Lys Lys Ala  
565 570 575

Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr  
580 585 590

Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr  
595 600 605

Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser  
610 615 620

Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val  
625 630 635 640

Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly  
645 650 655

Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg  
660 665 670

His Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile  
 675 680 685

Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe Asp Ser Glu  
 690 695 700

<210> 7  
 <211> 4126  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (16)..(4050)  
 <223>

<400> 7

cgtgtttggc tcagc atg gcg gag atg aag agc cct acg aaa gct gag cct 51  
 Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro  
 1 5 10

gcg act ccc gca gaa gcg gcg caa agc gac cgc cac agc ctg ctg gag 99  
 Ala Thr Pro Ala Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu  
 15 20 25

cac agc cgc gag ttc ttg gac ttc ttc tgg gac att gcg aaa ccg gat 147  
 His Ser Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp  
 30 35 40

cag gaa acg cgg ctc cgg gcc acg gag aag ttg ttg gag tac ttg cgc 195  
 Gln Glu Thr Arg Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg  
 45 50 55 60

aca agg ccc aat gat tcg gag atg aaa tat gcc ctg aag cgc cta atc 243  
 Thr Arg Pro Asn Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile  
 65 70 75

act ggg ctt ggg gtg ggc cga gaa gcc gct acg gcc tgc tac agc ctg 291  
 Thr Gly Leu Gly Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu  
 80 85 90

gcg ctg gca cag ctg ttg cag tct ttt gaa gac atc cca ttg tgt gac 339  
 Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp



| 95  | 100 | 105 |     |
|---|-----|-----|-----|
| atc ctg gat cag ata caa gaa aaa tac agc cta caa gcc atg aac aag<br>Ile Leu Asp Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys<br>110 115 120     |     |     | 387 |
| gca atg atg aga cct agt ctc ttt gca aac ctt ttt gga gtg cta gcc<br>Ala Met Met Arg Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala<br>125 130 135 140 |     |     | 435 |
| ctc ttt cag tca ggc cgc cta gtg aag gac aaa gag gcc ctg atg aag<br>Leu Phe Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys<br>145 150 155     |     |     | 483 |
| tcc gtg caa ttg ctg aag atc ctg tcc caa cac ccc aac cac tta cag<br>Ser Val Gln Leu Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln<br>160 165 170     |     |     | 531 |
| gga cag cca ata aag gct ctg gtg gac atc ctc tct gag gtc cca gag<br>Gly Gln Pro Ile Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu<br>175 180 185     |     |     | 579 |
| tcc atg ttc cag gag atc ctg cca aag gtc ctc aag ggt aac atg aaa<br>Ser Met Phe Gln Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys<br>190 195 200     |     |     | 627 |
| gtg atc ctc cgc tct ccc aag tac ttg gag ctc ttc ctc ctg gct aag<br>Val Ile Leu Arg Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Lys<br>205 210 215 220 |     |     | 675 |
| cag agg gtg ccg aca aag ctc gag tca ctc atg ggc tcg gtt gac cta<br>Gln Arg Val Pro Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu<br>225 230 235     |     |     | 723 |
| ttc tca gaa gac aat att ccc agt ctg gtg aac atc ctg aag gtg gcc<br>Phe Ser Glu Asp Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala<br>240 245 250     |     |     | 771 |
| gcc aac tct gtc aag aag gag cac aag ctg cct aat gtg gct ctg gac<br>Ala Asn Ser Val Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp<br>255 260 265     |     |     | 819 |
| ctg ctc cgc ctg gct ctc aag gag agc aga ttc gaa ctg ttc tgg aag<br>Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys<br>270 275 280     |     |     | 867 |

|   |      |
|---|------|
| aag gtt ttg gag gag ggg ctg ctg aag aat ccg tcc tgg aca tcc agc | 915  |
| Lys Val Leu Glu Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser |      |
| 285 290 295 300   |      |
| tac atg tgc ttc cgc cta ctg ggt gcg tct ctg ccg ctt ctg tca gag | 963  |
| Tyr Met Cys Phe Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu |      |
| 305 310 315   |      |
| gag cag ttg cag ttg gtg atg cga gga gac ttg atc cgc cat ttt ggg | 1011 |
| Glu Gln Leu Gln Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly |      |
| 320 325 330   |      |
| gag aac atg gtt att tct aag ccc caa aac cta ttt aag atc atc cca | 1059 |
| Glu Asn Met Val Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro |      |
| 335 340 345   |      |
| gag ata agt aca tac gtg ggt acc ttc cta gag ggg tgc cag gat gac | 1107 |
| Glu Ile Ser Thr Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp |      |
| 350 355 360   |      |
| cct aag cgg cag ttg act atg atg gtg gcc ttt aca acc atc acc aat | 1155 |
| Pro Lys Arg Gln Leu Thr Met Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn |      |
| 365 370 375 380   |      |
| caa ggt ctc cct gtc atg cct acc ttc tgg cgt gtc acg cgg ttt ttg | 1203 |
| Gln Gly Leu Pro Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu |      |
| 385 390 395   |      |
| aat gct gaa gcc ctg cag agc tat gtg gcc tgg ttg cgg gac atg ttc | 1251 |
| Asn Ala Glu Ala Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe |      |
| 400 405 410   |      |
| ctg cag cct gac ctg aac tcc ttg gtt gac ttc agc act gcc aac cag | 1299 |
| Leu Gln Pro Asp Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln |      |
| 415 420 425   |      |
| aag aga gct cag gac gcc tcg ttg aat gtg cct gag cga gct gta ttc | 1347 |
| Lys Arg Ala Gln Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe |      |
| 430 435 440   |      |
| cgg ctc cgg aag tgg atc atc cac cgc ctg gtc agc ctt gtg gat cat | 1395 |
| Arg Leu Arg Lys Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His |      |
| 445 450 455 460   |      |

|   |      |
|---|------|
| ttg cat ctg gag aag gat gaa gct gtg gtt gag caa ata gcc agg ttt     | 1443 |
| Leu His Leu Glu Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe     |      |
| 465 470 475   |      |
| tgc ttg ttc cat gcc ttc ttt aag acg aag aag gct acg ccc cag atc     | 1491 |
| Cys Leu Phe His Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile     |      |
| 480 485 490   |      |
| cca gag acg aag cag cac ttc tcc ttc cct ttg gac gac cgc aac cgt     | 1539 |
| Pro Glu Thr Lys Lys Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg |      |
| 495 500 505   |      |
| ggg gtc ttt gtc agt gcc ttc ttc agc cta ctg cag acg ctc agt gtg     | 1587 |
| Gly Val Phe Val Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val     |      |
| 510 515 520   |      |
| aag ttc agg cag aca cca gac ctg gct gaa aat ggg aag cct tgg act     | 1635 |
| Lys Phe Arg Gln Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr     |      |
| 525 530 535 540   |      |
| tac cgc ctg gtt cag ttg gca gac atg ctg ttg aac cat aac cgc aat     | 1683 |
| Tyr Arg Leu Val Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn     |      |
| 545 550 555   |      |
| gta acc agt gtg aca tcc ttg aca aca cag cag cgt cag gcc tgg gac     | 1731 |
| Val Thr Ser Val Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp     |      |
| 560 565 570   |      |
| cag atg atg agt act ctg aag gaa tta gag gcc cgc tcc tct gag acc     | 1779 |
| Gln Met Met Ser Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr     |      |
| 575 580 585   |      |
| agg gcc att gcc ttc cag cac ctg ctg ctt ctg gtg ggc ctc cac atc     | 1827 |
| Arg Ala Ile Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile     |      |
| 590 595 600   |      |
| ttc aag tcc cct gca gaa agc tgt gat gtc cta gga gac att cag act     | 1875 |
| Phe Lys Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr     |      |
| 605 610 615 620   |      |
| tgc atc aag aaa agc atg gag cag aat ccc cgc cga tca cgc tct aga     | 1923 |
| Cys Ile Lys Lys Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg     |      |
| 625 630 635   |      |
| gcc aaa gcc tcc cag gag cca gta tgg gtg gag gtg atg gtg gag atc     | 1971 |

|   |             |
|---|-------------|
| Ala Lys Ala Ser Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile |             |
| 640   | 645 650     |
| ttg ctg tcc ttg ctg gct caa ccc agc aac ttg atg cgc cag gtg gtc | 2019        |
| Leu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val |             |
| 655   | 660 665     |
| cgg agt gta ttt ggt cat atc tgt ccc cac ctt act cca cgt tgt ctg | 2067        |
| Arg Ser Val Phe Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu |             |
| 670   | 675 680     |
| cag cta atc ctg gct gtg ctc agc cct gtg aca aac gag gat gag gat | 2115        |
| Gln Leu Ile Leu Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp |             |
| 685   | 690 695 700 |
| gac aac gtg gtg gtc act gat gac gct gat gag aag cag ctg cag cat | 2163        |
| Asp Asn Val Val Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His |             |
| 705   | 710 715     |
| gga gag gac gaa gac tca gat aat gag gac aat aag aac tca gag agt | 2211        |
| Gly Glu Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser |             |
| 720   | 725 730     |
| gac atg gac agt gag gat ggg gaa gaa agt gaa gag gag gac cgt gac | 2259        |
| Asp Met Asp Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Arg Asp |             |
| 735   | 740 745     |
| aaa gat gtg gac cca ggc ttc cgt caa cag ttg atg gaa gtg tta aaa | 2307        |
| Lys Asp Val Asp Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys |             |
| 750   | 755 760     |
| gct ggg aat gca ttg ggt gga gtg gac aac gag gag gag gag gag ctt | 2355        |
| Ala Gly Asn Ala Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Glu Leu |             |
| 765   | 770 775 780 |
| ggg gat gag gcc atg atg gcc ctg gac cag aac ctg gcc agc cta ttt | 2403        |
| Gly Asp Glu Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe |             |
| 785   | 790 795     |
| aaa gag cag aag atg cgc atc cag gcc cgg aat gag gag aaa aac aag | 2451        |
| Lys Glu Gln Lys Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys |             |
| 800   | 805 810     |
| cta cag aag gag aag aag ctc cga cgg gac ttc caa atc agg gca cta | 2499        |
| Leu Gln Lys Glu Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu |             |

| 815   | 820 | 825  |      |
|---|-----|------|------|
| gac ctg atc gag gtg ctg gtg acc aag cag cct gag cac ccc ctg atc |     |      | 2547 |
| Asp Leu Ile Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile |     |      |      |
| 830   | 835 | 840  |      |
| ctg gaa cta ctt gag cca ctg ctg aac gtg atc cag cac agc atg cgc |     |      | 2595 |
| Leu Glu Leu Leu Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg |     |      |      |
| 845   | 850 | 855  | 860  |
| agc aaa ggc tcc acc aag cag gag cag gac ctc ctg cac aag acc gcc |     |      | 2643 |
| Ser Lys Gly Ser Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala |     |      |      |
|   | 865 | 870  | 875  |
| cgc atc ttc atg cac cac ctg tgt cgt gcc cgc cgc tac tgc cac gag |     |      | 2691 |
| Arg Ile Phe Met His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu |     |      |      |
|   | 880 | 885  | 890  |
| gtg ggg ccg tgt gca gag gct ctg cat gcc cag gtg gag agg ctt gtg |     |      | 2739 |
| Val Gly Pro Cys Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val |     |      |      |
|   | 895 | 900  | 905  |
| cag cag gct ggc agc cag gct gat gcc tct gtc gcc cta tac tat ttc |     |      | 2787 |
| Gln Gln Ala Gly Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe |     |      |      |
|   | 910 | 915  | 920  |
| aat gcc tct ctg tac ctg ctg cga gtc ctc aag ggc aac acc aat aag |     |      | 2835 |
| Asn Ala Ser Leu Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys |     |      |      |
| 925   | 930 | 935  | 940  |
| agg cac caa gat ggt cat aag tta cac gga gct gac aca gag gac tca |     |      | 2883 |
| Arg His Gln Asp Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser |     |      |      |
|   | 945 | 950  | 955  |
| gag gac cag gct gct aac tgc tta gac ttg gac ttt gtg acc cgg gtg |     |      | 2931 |
| Glu Asp Gln Ala Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val |     |      |      |
|   | 960 | 965  | 970  |
| tat tca gca tca ctg gaa tct ctt ctg acc aag cgt aac agc tca ctt |     |      | 2979 |
| Tyr Ser Ala Ser Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu |     |      |      |
|   | 975 | 980  | 985  |
| acg gtc ccc atg ttc ctc agc ctc ttc tcc aga tac cca gtg atc tgt |     |      | 3027 |
| Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys |     |      |      |
| 990   | 995 | 1000 |      |

|      |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |     |     |     |     |      |
|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|
| aag  | aac | ctg | ctt | ccc | gtc  | ctg | gct | cag | cat | gtg  | gct | ggc | cca | tct | 3072 |
| Lys  | Asn | Leu | Leu | Pro | Val  | Leu | Ala | Gln | His | Val  | Ala | Gly | Pro | Ser |      |
| 1005 |     |     |     |     | 1010 |     |     |     |     | 1015 |     |     |     |     |      |
| cgg  | ccc | cgc | cat | cag | gcc  | cag | gca | tgc | ctg | atg  | ctc | cag | aag | act | 3117 |
| Arg  | Pro | Arg | His | Gln | Ala  | Gln | Ala | Cys | Leu | Met  | Leu | Gln | Lys | Thr |      |
| 1020 |     |     |     |     | 1025 |     |     |     |     | 1030 |     |     |     |     |      |
| ctg  | tct | gca | cga | gag | ctg  | aga | gtc | tgt | ttt | gag  | gat | cct | gag | tgg | 3162 |
| Leu  | Ser | Ala | Arg | Glu | Leu  | Arg | Val | Cys | Phe | Glu  | Asp | Pro | Glu | Trp |      |
| 1035 |     |     |     |     | 1040 |     |     |     |     | 1045 |     |     |     |     |      |
| gag  | cag | ctg | att | acc | caa  | ctc | ttg | gga | aag | gcc  | acc | cag | acc | ctg | 3207 |
| Glu  | Gln | Leu | Ile | Thr | Gln  | Leu | Leu | Gly | Lys | Ala  | Thr | Gln | Thr | Leu |      |
| 1050 |     |     |     |     | 1055 |     |     |     |     | 1060 |     |     |     |     |      |
| cag  | act | ctt | ggg | gag | gca  | cag | agc | aag | ggg | gag  | cac | cag | aag | gag | 3252 |
| Gln  | Thr | Leu | Gly | Glu | Ala  | Gln | Ser | Lys | Gly | Glu  | His | Gln | Lys | Glu |      |
| 1065 |     |     |     |     | 1070 |     |     |     |     | 1075 |     |     |     |     |      |
| cta  | tcc | atc | ttg | gag | ctg  | ctg | aac | act | ctg | ttg  | agg | aca | gtc | aat | 3297 |
| Leu  | Ser | Ile | Leu | Glu | Leu  | Leu | Asn | Thr | Leu | Leu  | Arg | Thr | Val | Asn |      |
| 1080 |     |     |     |     | 1085 |     |     |     |     | 1090 |     |     |     |     |      |
| cac  | gag | aag | ctg | tct | gtg  | gac | ctc | act | gct | ccc  | ttg | ggc | gtg | ctt | 3342 |
| His  | Glu | Lys | Leu | Ser | Val  | Asp | Leu | Thr | Ala | Pro  | Leu | Gly | Val | Leu |      |
| 1095 |     |     |     |     | 1100 |     |     |     |     | 1105 |     |     |     |     |      |
| cag  | agc | aag | caa | cag | aag  | ctg | cag | caa | agc | ctg  | cag | cag | ggg | aat | 3387 |
| Gln  | Ser | Lys | Gln | Gln | Lys  | Leu | Gln | Gln | Ser | Leu  | Gln | Gln | Gly | Asn |      |
| 1110 |     |     |     |     | 1115 |     |     |     |     | 1120 |     |     |     |     |      |
| cac  | tca | tct | ggc | tcc | aat  | cgc | ctc | tat | gat | ctc  | tac | tgg | cag | gcc | 3432 |
| His  | Ser | Ser | Gly | Ser | Asn  | Arg | Leu | Tyr | Asp | Leu  | Tyr | Trp | Gln | Ala |      |
| 1125 |     |     |     |     | 1130 |     |     |     |     | 1135 |     |     |     |     |      |
| atg  | agg | atg | cta | gga | gtc  | caa | cgt | cca | aag | tca  | gaa | aag | aag | aat | 3477 |
| Met  | Arg | Met | Leu | Gly | Val  | Gln | Arg | Pro | Lys | Ser  | Glu | Lys | Lys | Asn |      |
| 1140 |     |     |     |     | 1145 |     |     |     |     | 1150 |     |     |     |     |      |
| gcc  | aag | gat | att | cct | agt  | gac | acc | cag | agc | ccc  | gtc | agc | aca | aag | 3522 |
| Ala  | Lys | Asp | Ile | Pro | Ser  | Asp | Thr | Gln | Ser | Pro  | Val | Ser | Thr | Lys |      |
| 1155 |     |     |     |     | 1160 |     |     |     |     | 1165 |     |     |     |     |      |

|                         |                     |                 |      |
|-------------------------|---------------------|-----------------|------|
| cgg aag aaa aag gga ttc | ttg cca gag acc aag | aag cga aag aaa | 3567 |
| Arg Lys Lys Lys Gly Phe | Leu Pro Glu Thr Lys | Lys Arg Lys Lys |      |
| 1170                    | 1175                | 1180            |      |
| ctt aaa tct gag ggc acc | aca cca gaa aag aat | gct gcg tca cag | 3612 |
| Leu Lys Ser Glu Gly Thr | Thr Pro Glu Lys Asn | Ala Ala Ser Gln |      |
| 1185                    | 1190                | 1195            |      |
| cag gat gca gtg aca gag | ggg gcc atg cct gct | gcc act ggt aaa | 3657 |
| Gln Asp Ala Val Thr Glu | Gly Ala Met Pro Ala | Ala Thr Gly Lys |      |
| 1200                    | 1205                | 1210            |      |
| gac cag ccc ccc agc aca | ggc aag aag aaa agg | aag agg gta aag | 3702 |
| Asp Gln Pro Pro Ser Thr | Gly Lys Lys Lys Arg | Lys Arg Val Lys |      |
| 1215                    | 1220                | 1225            |      |
| gcc agc acc cca tcc cag | gtg aat ggg ata act | ggg gcc aag agt | 3747 |
| Ala Ser Thr Pro Ser Gln | Val Asn Gly Ile Thr | Gly Ala Lys Ser |      |
| 1230                    | 1235                | 1240            |      |
| cca gct ccc agt aac ccc | acc cta agc ccc agc | acc cct gcc aag | 3792 |
| Pro Ala Pro Ser Asn Pro | Thr Leu Ser Pro Ser | Thr Pro Ala Lys |      |
| 1245                    | 1250                | 1255            |      |
| acc cca aaa ctg cag aag | aaa aaa gag aag ctg | tca cag gtg aat | 3837 |
| Thr Pro Lys Leu Gln Lys | Lys Lys Glu Lys Leu | Ser Gln Val Asn |      |
| 1260                    | 1265                | 1270            |      |
| gga gcc act cct gtg tcc | ccc ata gag cct gaa | agc aaa aag cat | 3882 |
| Gly Ala Thr Pro Val Ser | Pro Ile Glu Pro Glu | Ser Lys Lys His |      |
| 1275                    | 1280                | 1285            |      |
| cat cag gag gca ctc agc | aca aag gag gtc ata | aga aag tcc ccc | 3927 |
| His Gln Glu Ala Leu Ser | Thr Lys Glu Val Ile | Arg Lys Ser Pro |      |
| 1290                    | 1295                | 1300            |      |
| cac ccc cag tct gcc ctg | cca aag aaa aga gca | agg ctg tct ctg | 3972 |
| His Pro Gln Ser Ala Leu | Pro Lys Lys Arg Ala | Arg Leu Ser Leu |      |
| 1305                    | 1310                | 1315            |      |
| gtg agc agg agc ccc agc | ctg tta cag agt ggg | gtc aag aaa agg | 4017 |
| Val Ser Arg Ser Pro Ser | Leu Leu Gln Ser Gly | Val Lys Lys Arg |      |
| 1320                    | 1325                | 1330            |      |
| aga gtg gcc agc agg aga | gtg cag aca cct tga | gtgtgtatag      | 4060 |

Arg Val Ala Ser Arg Arg Val Gln Thr Pro  
1335 1340

tctgtttccc tgccctagag actcctatTT tttcaccaat attttaataa acaatccatg 4120

atgcta 4126

<210> 8  
<211> 1344  
<212> PRT  
<213> Mouse

<400> 8

Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro Ala Thr Pro Ala  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu His Ser Arg Glu  
20 25 30

Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp Gln Glu Thr Arg  
35 40 45

Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Thr Arg Pro Asn  
50 55 60

Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly Leu Gly  
65 70 75 80

Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu Ala Leu Ala Gln  
85 90 95

Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp Ile Leu Asp Gln  
100 105 110

Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys Ala Met Met Arg  
115 120 125



Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe Gln Ser  
130 135 140

Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Gln Leu  
145 150 155 160

Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln Gly Gln Pro Ile  
165 170 175

Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu Ser Met Phe Gln  
180 185 190

Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys Val Ile Leu Arg  
195 200 205

Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Lys Gln Arg Val Pro  
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu Phe Ser Glu Asp  
225 230 235 240

Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala Ala Asn Ser Val  
245 250 255

Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu  
260 265 270

Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys Lys Val Leu Glu  
275 280 285

Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser Tyr Met Cys Phe  
290 295 300

Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu Glu Gln Leu Gln  
305 310 315 320

Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly Glu Asn Met Val  
325 330 335

Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro Glu Ile Ser Thr  
340 345 350

Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Lys Arg Gln  
355 360 365

Leu Thr Met Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn Gln Gly Leu Pro  
370 375 380

Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu Asn Ala Glu Ala  
385 390 395 400

Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe Leu Gln Pro Asp  
405 410 415

Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln Lys Arg Ala Gln  
420 425 430

Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu Arg Lys  
435 440 445

Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His Leu His Leu Glu  
450 455 460

Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe Cys Leu Phe His  
465 470 475 480

Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile Pro Glu Thr Lys  
485 490 495

Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg Gly Val Phe Val  
500 505 510

Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val Lys Phe Arg Gln  
515 520 525

Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr Tyr Arg Leu Val  
530 535 540

Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn Val Thr Ser Val  
545 550 555 560

Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp Gln Met Met Ser  
565 570 575

Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr Arg Ala Ile Ala  
580 585 590

Phe Gln His Leu Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile Phe Lys Ser Pro  
595 600 605

Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile Lys Lys  
610 615 620

Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg Ala Lys Ala Ser  
625 630 635 640

Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile Leu Leu Ser Leu  
645 650 655

Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val Arg Ser Val Phe

660

665

670

Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu Gln Leu Ile Leu  
675 680 685

Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp Asp Asn Val Val  
690 695 700

Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His Gly Glu Asp Glu  
705 710 715 720

Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser Asp Met Asp Ser  
725 730 735

Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Arg Asp Lys Asp Val Asp  
740 745 750

Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys Ala Gly Asn Ala  
755 760 765

Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu Ala  
770 775 780

Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe Lys Glu Gln Lys  
785 790 795 800

Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys Glu  
805 810 815

Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu Asp Leu Ile Glu  
820 825 830

Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile Leu Glu Leu Leu  
835 840 845

Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg Ser Lys Gly Ser  
 850 855 860

Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Met  
 865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu Val Gly Pro Cys  
 885 890 895

Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly  
 900 905 910

Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe Asn Ala Ser Leu  
 915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys Arg His Gln Asp  
 930 935 940

Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser Glu Asp Gln Ala  
 945 950 955 960

Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val Tyr Ser Ala Ser  
 965 970 975

Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu Thr Val Pro Met  
 980 985 990

Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys Lys Asn Leu Leu  
 995 1000 1005

Pro Val Leu Ala Gln His Val Ala Gly Pro Ser Arg Pro Arg His  
 1010 1015 1020

Gln Ala Gln Ala Cys Leu Met Leu Gln Lys Thr Leu Ser Ala Arg  
1025 1030 1035

Glu Leu Arg Val Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Glu Gln Leu Ile  
1040 1045 1050

Thr Gln Leu Leu Gly Lys Ala Thr Gln Thr Leu Gln Thr Leu Gly  
1055 1060 1065

Glu Ala Gln Ser Lys Gly Glu His Gln Lys Glu Leu Ser Ile Leu  
1070 1075 1080

Glu Leu Leu Asn Thr Leu Leu Arg Thr Val Asn His Glu Lys Leu  
1085 1090 1095

Ser Val Asp Leu Thr Ala Pro Leu Gly Val Leu Gln Ser Lys Gln  
1100 1105 1110

Gln Lys Leu Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Asn His Ser Ser Gly  
1115 1120 1125

Ser Asn Arg Leu Tyr Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Arg Met Leu  
1130 1135 1140

Gly Val Gln Arg Pro Lys Ser Glu Lys Lys Asn Ala Lys Asp Ile  
1145 1150 1155

Pro Ser Asp Thr Gln Ser Pro Val Ser Thr Lys Arg Lys Lys Lys  
1160 1165 1170

Gly Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Leu Lys Ser Glu  
1175 1180 1185

Gly Thr Thr Pro Glu Lys Asn Ala Ala Ser Gln Gln Asp Ala Val  
 1190 1195 1200

Thr Glu Gly Ala Met Pro Ala Ala Thr Gly Lys Asp Gln Pro Pro  
 1205 1210 1215

Ser Thr Gly Lys Lys Lys Arg Lys Arg Val Lys Ala Ser Thr Pro  
 1220 1225 1230

Ser Gln Val Asn Gly Ile Thr Gly Ala Lys Ser Pro Ala Pro Ser  
 1235 1240 1245

Asn Pro Thr Leu Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Thr Pro Lys Leu  
 1250 1255 1260

Gln Lys Lys Lys Glu Lys Leu Ser Gln Val Asn Gly Ala Thr Pro  
 1265 1270 1275

Val Ser Pro Ile Glu Pro Glu Ser Lys Lys His His Gln Glu Ala  
 1280 1285 1290

Leu Ser Thr Lys Glu Val Ile Arg Lys Ser Pro His Pro Gln Ser  
 1295 1300 1305

Ala Leu Pro Lys Lys Arg Ala Arg Leu Ser Leu Val Ser Arg Ser  
 1310 1315 1320

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Lys Lys Arg Arg Val Ala Ser  
 1325 1330 1335

Arg Arg Val Gln Thr Pro  
 1340

<210> 9

<211> 2851  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (76).. (2349)  
 <223>

<400> 9  
 acgcgggggg aagtgcagcg tgcgtgcggt ttggtgggtc gctgtgtgcg ctccgcgtgt 60  
 gcagccgcgt gggcc atg ggg cgg cgg gcg cgg ggc cgg cgg ttc cag cag 111  
                   Met Gly Arg Arg Ala Arg Gly Arg Arg Phe Gln Gln  
                   1                  5                  10  
 ccg ccg cag cct gag ggc gag gaa gac gcc agc gac ggc ggc aga aag 159  
 Pro Pro Gln Pro Glu Gly Glu Glu Asp Ala Ser Asp Gly Gly Arg Lys  
                   15                  20                  25  
 cga ggc cag gcg ggc tgg gaa ggt ggc tat ccc gag atc gta aag gag 207  
 Arg Gly Gln Ala Gly Trp Glu Gly Gly Tyr Pro Glu Ile Val Lys Glu  
                   30                  35                  40  
 aac aag ctc ttc gag cac tac tat cag gaa ctc aag atc gtg cca gag 255  
 Asn Lys Leu Phe Glu His Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ile Val Pro Glu  
                   45                  50                  55                  60  
 gga gaa tgg gac caa ttc atg gag tca ctc cga gaa cct ctc cca gcc 303  
 Gly Glu Trp Asp Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala  
                   65                  70                  75  
 aca ctg aga atc act ggg tac aaa agc cat gcc aaa gag att ctc cat 351  
 Thr Leu Arg Ile Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His  
                   80                  85                  90  
 tgc ttg aag aac aag tac ttt aag gag ttg gag gac ctg gaa gta gat 399  
 Cys Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp  
                   95                  100                  105  
 gga cag aaa gtt gaa gtt cca caa cca cta agc tgg tac cct gaa gaa 447  
 Gly Gln Lys Val Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu  
                   110                  115                  120  
 ctt gcc tgg cat aca aac tta agt cgg aaa atc ttg agg aag tcc ccg 495



| Leu | Ala | Trp | His | Thr | Asn | Leu | Ser | Arg | Lys | Ile | Leu | Arg | Lys | Ser | Pro |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 125 |     |     |     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |      |
| ttg | ttg | gca | aag | ttc | cat | cag | ttc | ctg | gtc | agc | gag | act | gag | tct | gga | 543  |
| Leu | Leu | Ala | Lys | Phe | His | Gln | Phe | Leu | Val | Ser | Glu | Thr | Glu | Ser | Gly |      |
|     |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |      |
| aac | atc | agc | cgc | cag | gag | gct | gtc | agc | atg | atc | ccc | cca | ctg | ctg | ctc | 591  |
| Asn | Ile | Ser | Arg | Gln | Glu | Ala | Val | Ser | Met | Ile | Pro | Pro | Leu | Leu | Leu |      |
|     |     |     | 160 |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |      |
| aac | gtg | gag | cca | cac | cat | aag | atc | tta | gac | atg | tgt | gca | gcc | cct | gga | 639  |
| Asn | Val | Glu | Pro | His | His | Lys | Ile | Leu | Asp | Met | Cys | Ala | Ala | Pro | Gly |      |
|     |     | 175 |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |      |
| tcc | aag | acc | aca | cag | tta | att | gaa | atg | ttg | cat | gca | gac | atg | agt | gtg | 687  |
| Ser | Lys | Thr | Thr | Gln | Leu | Ile | Glu | Met | Leu | His | Ala | Asp | Met | Ser | Val |      |
|     | 190 |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |      |
| ccc | ttt | cca | gag | gga | ttt | gta | atc | gca | aat | gac | gtg | gac | aac | aag | cgc | 735  |
| Pro | Phe | Pro | Glu | Gly | Phe | Val | Ile | Ala | Asn | Asp | Val | Asp | Asn | Lys | Arg |      |
| 205 |     |     |     |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |      |
| tgc | tat | ctg | ctc | gtc | cat | cag | gcc | aaa | agg | ttg | agc | agt | ccc | tgc | atc | 783  |
| Cys | Tyr | Leu | Leu | Val | His | Gln | Ala | Lys | Arg | Leu | Ser | Ser | Pro | Cys | Ile |      |
|     |     |     |     | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |      |
| atg | gtg | gta | aac | cat | gac | gca | tcc | agc | ata | cct | aga | ctt | aca | gta | gat | 831  |
| Met | Val | Val | Asn | His | Asp | Ala | Ser | Ser | Ile | Pro | Arg | Leu | Thr | Val | Asp |      |
|     |     |     | 240 |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |      |
| gtg | gac | gga | agg | aaa | gag | att | ctc | ttc | tat | gat | cga | att | tta | tgt | gat | 879  |
| Val | Asp | Gly | Arg | Lys | Glu | Ile | Leu | Phe | Tyr | Asp | Arg | Ile | Leu | Cys | Asp |      |
|     |     | 255 |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |      |
| gtc | cct | tgc | agt | ggc | gat | ggc | aca | atg | aga | aaa | aac | att | gat | gtc | tgg | 927  |
| Val | Pro | Cys | Ser | Gly | Asp | Gly | Thr | Met | Arg | Lys | Asn | Ile | Asp | Val | Trp |      |
|     | 270 |     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     |      |
| aag | aaa | tgg | aca | acc | tta | aac | agc | ttg | cag | ctc | cat | ggc | ctg | cag | ctt | 975  |
| Lys | Lys | Trp | Thr | Thr | Leu | Asn | Ser | Leu | Gln | Leu | His | Gly | Leu | Gln | Leu |      |
| 285 |     |     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |      |
| cgg | att | gca | act | cga | ggt | gct | gag | cag | ctg | gcg | gaa | ggt | ggc | agg | atg | 1023 |
| Arg | Ile | Ala | Thr | Arg | Gly | Ala | Glu | Gln | Leu | Ala | Glu | Gly | Gly | Arg | Met |      |

| 305   | 310                         | 315  |  |
|---|-----------------------------|------|--|
| gtg tat tcc acg tgt tcc ttg aac ccc             | gtg gag gat gaa gca gtg atc | 1071 |  |
| Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro             | Val Glu Asp Glu Ala Val Ile |      |  |
| 320   | 325 330                     |      |  |
| gca gct ctg cta gag aag agt gaa gga gct ctt     | gag ctt gct gat gtg         | 1119 |  |
| Ala Ala Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu | Leu Ala Asp Val             |      |  |
| 335   | 340 345                     |      |  |
| tct gct gag ttg cca gga ctg aag tgg atg cct     | gga gtc tca cag tgg         | 1167 |  |
| Ser Ala Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro     | Gly Val Ser Gln Trp         |      |  |
| 350   | 355 360                     |      |  |
| aag gtc atg act aga gac ggg cag tgg ttt         | gca gac tgg cat gag gtt     | 1215 |  |
| Lys Val Met Thr Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp | Trp His Glu Val             |      |  |
| 365   | 370 375 380                 |      |  |
| ccc cag ggc agg cat aca caa atc cga cct acc     | atg ttc cca cca acg         | 1263 |  |
| Pro Gln Gly Arg His Thr Gln Ile Arg Pro Thr     | Met Phe Pro Pro Thr         |      |  |
| 385   | 390 395                     |      |  |
| gac ctg gag aag cta cag gca atg cat cta         | gag cga tgc ctt cga atc     | 1311 |  |
| Asp Leu Glu Lys Leu Gln Ala Met His Leu Glu     | Arg Cys Leu Arg Ile         |      |  |
| 400   | 405 410                     |      |  |
| ctg ccc cat cat cag aat act gga ggg ttc ttt     | gtg gca gta ttg gtc         | 1359 |  |
| Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe     | Val Ala Val Leu Val         |      |  |
| 415   | 420 425                     |      |  |
| aag aaa gca cca atg ccg tgg aac aaa cgt         | cag ccc aag gtc cag aat     | 1407 |  |
| Lys Lys Ala Pro Met Pro Trp Asn Lys Arg         | Gln Pro Lys Val Gln Asn     |      |  |
| 430   | 435 440                     |      |  |
| aaa tct gca gaa gcc aga gaa ccc agg gta         | tcc agc cat gtg gct gcc     | 1455 |  |
| Lys Ser Ala Glu Ala Arg Glu Pro Arg Val         | Ser Ser His Val Ala Ala     |      |  |
| 445   | 450 455 460                 |      |  |
| aca gag gga aat ccc agt gac cag tct             | gag ctg gaa agt cag atg ata | 1503 |  |
| Thr Glu Gly Asn Pro Ser Asp Gln Ser Glu         | Leu Glu Ser Gln Met Ile     |      |  |
| 465   | 470 475                     |      |  |
| act gga gct ggt gac tta gaa aca gct cac         | aac act gag aat aca gag     | 1551 |  |
| Thr Gly Ala Gly Asp Leu Glu Thr Ala His         | Asn Thr Glu Asn Thr Glu     |      |  |
| 480   | 485 490                     |      |  |

|   |      |
|---|------|
| agc aat gag aag aaa gat ggc gtg tgt ggc cct cct cca tca aag aaa | 1599 |
| Ser Asn Glu Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys |      |
| 495 500 505   |      |
| atg aag ttg ttt gga ttt aaa gaa gat cca ttt gta ttc att cct gaa | 1647 |
| Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu |      |
| 510 515 520   |      |
| gat gat cct tta ttt cca cct att gag aag ttt tat gcc ttg gat cct | 1695 |
| Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro |      |
| 525 530 535 540   |      |
| tca ttc ccg agg atg aat ctg tta acc cga acc aca gaa gga aag aag | 1743 |
| Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys |      |
| 545 550 555   |      |
| cgg cag ctt tat atg gtc tcc aag gag ctg agg aat gta ctg ctg aac | 1791 |
| Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn |      |
| 560 565 570   |      |
| aac agc gag aag atg aag gtc att aac act ggg ata aaa gtc tgg tgt | 1839 |
| Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys |      |
| 575 580 585   |      |
| cga aat aac agt ggt gaa gaa ttc gat tgt gca ttc cgt ttg gca cag | 1887 |
| Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln |      |
| 590 595 600   |      |
| gag gga ata tat aca ttg tat cca ttt atc aat tca aga atc atc act | 1935 |
| Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr |      |
| 605 610 615 620   |      |
| gta tca atg gaa gac gtg aag aca ctg ttg acc cag gag aac cca ttc | 1983 |
| Val Ser Met Glu Asp Val Lys Thr Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe |      |
| 625 630 635   |      |
| ttt aga aaa ctg agc agt gag gcc tac agt caa gtc aag gac ctc gca | 2031 |
| Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Ala Tyr Ser Gln Val Lys Asp Leu Ala |      |
| 640 645 650   |      |
| aag gga agt gtt gtg ctg aag tat gag cca gat tct gcg aat cca gac | 2079 |
| Lys Gly Ser Val Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp |      |
| 655 660 665   |      |

acc ctc cag tgc ccc atc gtg ctg tgt ggg tgg cgg gga aag gcc tct 2127  
 Thr Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser  
 670 675 680

att cga act ttt gtg ccc aaa aat gag cgg ctt cat tat ctc agg atg 2175  
 Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met  
 685 690 695 700

atg ggt ctg gag gta ctg gga gaa aag aag aaa gag gga gtc att ctt 2223  
 Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu  
 705 710 715

acc aat gag aat gct gcc agc cca gag cag cct gga gat gag gat gcc 2271  
 Thr Asn Glu Asn Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala  
 720 725 730

aag cag aca gca caa gac ccc tgc gtc cca gac tcc gtc cct ggc tgt 2319  
 Lys Gln Thr Ala Gln Asp Pro Cys Val Pro Asp Ser Val Pro Gly Cys  
 735 740 745

gat gca gct gca gct gag cca tcc cgg tga aggagtcttc acacaatgaa 2369  
 Asp Ala Ala Ala Ala Glu Pro Ser Arg  
 750 755

ttggtacat ccgttggttg agatcaaacc tagaatgtcc ttagccaggg acctggaaat 2429

gagtggtggc cacagtctgt taggagtcgc ttttgcagag tggatacatg tttctgctgt 2489

taaaggctaa cagcctttgc agaagttcag atcccttggt ggccagtatt gacctagtct 2549

tctaaaacga cagtaaaagt ctacaagtct ttgggaagca gctctatcta tctatgcttt 2609

aatactttct ggactgcaca ccagtgtgct gtgcagtcac gctgacactg aggtctcagg 2669

tgacttctgt gcctttgtga taaaggggtga gataagccat ctgagaggga aggctggtga 2729

atcatgacag cagttttggg gaccctttgt gcttatcctg gagttgtttt aagtgggggtg 2789

gagattgctt gggatcatgaa ataaagagct attatgatca tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2849

aa 2851

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 757

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mouse

&lt;400&gt; 10

Met Gly Arg Arg Ala Arg Gly Arg Arg Phe Gln Gln Pro Pro Gln Pro  
 1 5 10 15

Glu Gly Glu Glu Asp Ala Ser Asp Gly Gly Arg Lys Arg Gly Gln Ala  
 20 25 30

Gly Trp Glu Gly Gly Tyr Pro Glu Ile Val Lys Glu Asn Lys Leu Phe  
 35 40 45

Glu His Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ile Val Pro Glu Gly Glu Trp Asp  
 50 55 60

Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala Thr Leu Arg Ile  
 65 70 75 80

Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His Cys Leu Lys Asn  
 85 90 95

Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp Gly Gln Lys Val  
 100 105 110

Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Ala Trp His  
 115 120 125

Thr Asn Leu Ser Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Pro Leu Leu Ala Lys  
 130 135 140

Phe His Gln Phe Leu Val Ser Glu Thr Glu Ser Gly Asn Ile Ser Arg  
 145 150 155 160

Gln Glu Ala Val Ser Met Ile Pro Pro Leu Leu Leu Asn Val Glu Pro  
 165 170 175

His His Lys Ile Leu Asp Met Cys Ala Ala Pro Gly Ser Lys Thr Thr  
 180 185 190

Gln Leu Ile Glu Met Leu His Ala Asp Met Ser Val Pro Phe Pro Glu  
 195 200 205

Gly Phe Val Ile Ala Asn Asp Val Asp Asn Lys Arg Cys Tyr Leu Leu  
 210 215 220

Val His Gln Ala Lys Arg Leu Ser Ser Pro Cys Ile Met Val Val Asn  
 225 230 235 240

His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Thr Val Asp Val Asp Gly Arg  
 245 250 255

Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp Val Pro Cys Ser  
 260 265 270

Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp Lys Lys Trp Thr  
 275 280 285

Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu Arg Ile Ala Thr  
 290 295 300

Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Met Val Tyr Ser Thr  
 305 310 315 320

Cys Ser Leu Asn Pro Val Glu Asp Glu Ala Val Ile Ala Ala Leu Leu  
 325 330 335

Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val Ser Ala Glu Leu

340

345

350

Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Val Ser Gln Trp Lys Val Met Thr  
355 360 365

Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp Trp His Glu Val Pro Gln Gly Arg  
370 375 380

His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Thr Asp Leu Glu Lys  
385 390 395 400

Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile Leu Pro His His  
405 410 415

Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ala Pro  
420 425 430

Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Val Gln Asn Lys Ser Ala Glu  
435 440 445

Ala Arg Glu Pro Arg Val Ser Ser His Val Ala Ala Thr Glu Gly Asn  
450 455 460

Pro Ser Asp Gln Ser Glu Leu Glu Ser Gln Met Ile Thr Gly Ala Gly  
465 470 475 480

Asp Leu Glu Thr Ala His Asn Thr Glu Asn Thr Glu Ser Asn Glu Lys  
485 490 495

Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys Met Lys Leu Phe  
500 505 510

Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu Asp Asp Pro Leu  
515 520 525

Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro Ser Phe Pro Arg  
530 535 540

Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys Arg Gln Leu Tyr  
545 550 555 560

Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn Asn Ser Glu Lys  
565 570 575

Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys Arg Asn Asn Ser  
580 585 590

Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln Glu Gly Ile Tyr  
595 600 605

Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Ser Met Glu  
610 615 620

Asp Val Lys Thr Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe Phe Arg Lys Leu  
625 630 635 640

Ser Ser Glu Ala Tyr Ser Gln Val Lys Asp Leu Ala Lys Gly Ser Val  
645 650 655

Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp Thr Leu Gln Cys  
660 665 670

Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe  
675 680 685

Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu  
690 695 700



Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Asn  
705 710 715 720

Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala Lys Gln Thr Ala  
725 730 735

Gln Asp Pro Cys Val Pro Asp Ser Val Pro Gly Cys Asp Ala Ala Ala  
740 745 750

Ala Glu Pro Ser Arg  
755

<210> 11  
<211> 1695  
<212> DNA  
<213> Mouse

<220>  
<221> CDS  
<222> (14)..(1234)  
<223>

<400> 11  
acttaaggct gcc atg ggg ccc agt gct cct ctg ctg ctc ctc ttc ttt 49  
Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Phe Phe  
1 5 10

ttg tca tgg acg gga ccc ctt cag gga cag cag cac cac ctt gtg gag 97  
Leu Ser Trp Thr Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu  
15 20 25

tac atg gaa cgc cga cta gct gcc tta gag gaa cgg ctg gcc caa tgc 145  
Tyr Met Glu Arg Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys  
30 35 40

cag gat cag agt agt cgg cat gct gcc gag ctt cgg gac ttc aaa aac 193  
Gln Asp Gln Ser Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn  
45 50 55 60

aag atg ttg cct ctc ctg gag gtg gca gag aag gag cgg gag acc ctc 241

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Met | Leu | Pro | Leu | Leu | Glu | Val | Ala | Glu | Lys | Glu | Arg | Glu | Thr | Leu |     |
|     |     |     | 65  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |
| aga | act | gaa | gca | gac | tcc | atc | tca | gga | aga | gtg | gac | cgt | ctt | gaa | agg | 289 |
| Arg | Thr | Glu | Ala | Asp | Ser | Ile | Ser | Gly | Arg | Val | Asp | Arg | Leu | Glu | Arg |     |
|     |     |     | 80  |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |
| gag | gta | gac | tat | ctg | gag | aca | cag | aac | cca | gct | ttg | ccc | tgt | gta | gag | 337 |
| Glu | Val | Asp | Tyr | Leu | Glu | Thr | Gln | Asn | Pro | Ala | Leu | Pro | Cys | Val | Glu |     |
|     |     |     | 95  |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |
| ctg | gat | gag | aag | gtg | act | gga | ggt | cct | gga | gcc | aaa | ggc | aag | ggc | cga | 385 |
| Leu | Asp | Glu | Lys | Val | Thr | Gly | Gly | Pro | Gly | Ala | Lys | Gly | Lys | Gly | Arg |     |
|     | 110 |     |     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |
| aga | aat | gag | aaa | tac | gat | atg | gtg | acg | gac | tgt | agc | tac | aca | gtc | gct | 433 |
| Arg | Asn | Glu | Lys | Tyr | Asp | Met | Val | Thr | Asp | Cys | Ser | Tyr | Thr | Val | Ala |     |
| 125 |     |     |     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |
| cag | gtg | agg | tca | atg | aag | atc | ctg | aag | cgg | ttt | ggt | ggt | tca | gct | ggc | 481 |
| Gln | Val | Arg | Ser | Met | Lys | Ile | Leu | Lys | Arg | Phe | Gly | Gly | Ser | Ala | Gly |     |
|     |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |
| cta | tgg | acc | aag | gat | cgg | ctg | ggg | cca | gca | gag | aag | atc | tac | gtg | tta | 529 |
| Leu | Trp | Thr | Lys | Asp | Pro | Leu | Gly | Pro | Ala | Glu | Lys | Ile | Tyr | Val | Leu |     |
|     |     |     | 160 |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |
| gac | ggc | acc | cag | aac | gac | acg | gct | ttt | gtc | ttc | cca | agg | ctg | cgt | gac | 577 |
| Asp | Gly | Thr | Gln | Asn | Asp | Thr | Ala | Phe | Val | Phe | Pro | Arg | Leu | Arg | Asp |     |
|     |     | 175 |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |
| ttc | acc | ctt | gcc | atg | gct | gcc | cgg | aaa | gct | tcc | cga | att | cgg | gtg | ccc | 625 |
| Phe | Thr | Leu | Ala | Met | Ala | Ala | Arg | Lys | Ala | Ser | Arg | Ile | Arg | Val | Pro |     |
|     | 190 |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     |
| ttc | ccc | tgg | gta | ggc | acg | ggg | cag | ctg | gtg | tac | ggt | ggc | ttc | ctt | tat | 673 |
| Phe | Pro | Trp | Val | Gly | Thr | Gly | Gln | Leu | Val | Tyr | Gly | Gly | Phe | Leu | Tyr |     |
| 205 |     |     |     |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |
| tat | gct | cga | agg | cct | cct | gga | gga | cct | gga | ggg | ggt | ggt | gaa | ttg | gag | 721 |
| Tyr | Ala | Arg | Arg | Pro | Pro | Gly | Gly | Pro | Gly | Gly | Gly | Gly | Glu | Leu | Glu |     |
|     |     |     |     | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |
| aac | act | ctg | cag | ctg | atc | aaa | ttt | cac | ttg | gca | aac | cga | aca | gtg | gtg | 769 |
| Asn | Thr | Leu | Gln | Leu | Ile | Lys | Phe | His | Leu | Ala | Asn | Arg | Thr | Val | Val |     |

| 240   | 245 | 250 |      |
|---|-----|-----|------|
| gat agc tca gtg ttc cct gca gag agc ctg ata ccc ccc tac ggc ctg   |     |     | 817  |
| Asp Ser Ser Val Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu   |     |     |      |
| 255   | 260 | 265 |      |
| aca gca gat aca tat atc gac ctg gca gct gat gag gag ggc ctg tgg   |     |     | 865  |
| Thr Ala Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp   |     |     |      |
| 270   | 275 | 280 |      |
| gct gtc tat gcc act cga gat gat gac agg cat ttg tgt cta gcc aag   |     |     | 913  |
| Ala Val Tyr Ala Thr Arg Asp Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys   |     |     |      |
| 285   | 290 | 295 | 300  |
| tta gac cca cag aca ctt gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt   |     |     | 961  |
| Leu Asp Pro Gln Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys   |     |     |      |
| 305   | 310 | 315 |      |
| ccc aga gag aac gca gag gct gcg ttt gtc atc tgt ggg acc ctg tac   |     |     | 1009 |
| Pro Arg Glu Asn Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr   |     |     |      |
| 320   | 325 | 330 |      |
| gtt gtc tat aac acc cgc cct gcc agt agg gct cgt att cag tgt tcc   |     |     | 1057 |
| Val Val Tyr Asn Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser   |     |     |      |
| 335   | 340 | 345 |      |
| ttc gat gcc agt ggt act ctc gcc cct gaa agg gca gca ctc tcc tat   |     |     | 1105 |
| Phe Asp Ala Ser Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr   |     |     |      |
| 350   | 355 | 360 |      |
| ttt cca cgc cga tat ggt gcc cat gcc agc ctt cgc tat aac ccc cgt   |     |     | 1153 |
| Phe Pro Arg Arg Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg   |     |     |      |
| 365   | 370 | 375 | 380  |
| gag cgc cag ctg tat gcc tgg gat gat ggc tat cag att gtc tac aaa   |     |     | 1201 |
| Glu Arg Gln Leu Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys   |     |     |      |
| 385   | 390 | 395 |      |
| ttg gag atg aag aag aag gag gag gaa gtt taa gcagctagcc ttgtgctctt |     |     | 1254 |
| Leu Glu Met Lys Lys Lys Glu Glu Glu Val                           |     |     |      |
| 400   | 405 |     |      |
| gattcttatg cccagacatt tatattcctg tgagctctcc tgcagttcat ccttcaaaac |     |     | 1314 |
| gaaggccagt ggtggtagct catataccct aatttctaaa ggacaaccaa attctcaagc |     |     | 1374 |

ccctctgttt tatgcagaac tccagatcct gggtagcatt ttagaactga acagcaaaca 1434  
 aacaccctaa atcttcactc ctgccctatg tccacaaagt ttagttccaa actcagagcc 1494  
 ctgtcctttg gagaggggtca accccagaca gcaggcgaca gcattcttgc cctcagtatg 1554  
 accgaaggga gagaactcag agacaaagct gccctccctc ccttccccct ccagtgtagg 1614  
 ggagaatggg gctttcccca catcactttg tatggtaaca gtttgcatta aaaggaaaac 1674  
 ccacaaaaaa aaaaaaaaaa a 1695

<210> 12  
 <211> 406  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

<400> 12

Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Leu Phe Phe Leu Ser Trp Thr  
 1 5 10 15

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg  
 20 25 30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser  
 35 40 45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro  
 50 55 60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Thr Leu Arg Thr Glu Ala  
 65 70 75 80

Asp Ser Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr  
 85 90 95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Leu Asp Glu Lys  
 100 105 110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys  
 115 120 125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Ser Tyr Thr Val Ala Gln Val Arg Ser  
 130 135 140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Ser Ala Gly Leu Trp Thr Lys  
 145 150 155 160

Asp Pro Leu Gly Pro Ala Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln  
 165 170 175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala  
 180 185 190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Ile Arg Val Pro Phe Pro Trp Val  
 195 200 205

Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Tyr Ala Arg Arg  
 210 215 220

Pro Pro Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Glu Leu Glu Asn Thr Leu Gln  
 225 230 235 240

Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val  
 245 250 255

Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr  
 260 265 270

Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala

275                                      280                                      285  
 Thr Arg Asp Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln  
 290                                      295                                      300  
 Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn  
 325                                      330                                      335  
 Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser  
 340                                      345                                      350  
 Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Phe Pro Arg Arg  
 355                                      360                                      365  
 Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu  
 370                                      375                                      380  
 Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Lys  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Lys Lys Glu Glu Glu Val  
 405

<210> 13  
 <211> 1610  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (48)..(1193)  
 <223>

&lt;400&gt; 13

|   |     |
|---|-----|
| gctgggtact aggagaagcc atcatgcaca cctctactga agccagg atg ggc atg | 56  |
| Met Gly Met   |     |
| 1   |     |
| agg gcg gca ctg aca ggc ttt gcg gtc ctg atg ctg ctc cag agc tgc | 104 |
| Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu Gln Ser Cys |     |
| 5 10 15   |     |
| tct gcg tac aag ctg gtc tgc tac ttc acc agc tgg tcc cag tac cgg | 152 |
| Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser Gln Tyr Arg |     |
| 20 25 30 35   |     |
| gaa ggc gtt gga agc ttc tta cca gac gcc atc caa cct ttc ctg tgc | 200 |
| Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro Phe Leu Cys |     |
| 40 45 50  |     |
| acc cac atc atc tac agc ttt gcc aac atc agc agc gac aac atg ctt | 248 |
| Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp Asn Met Leu |     |
| 55 60 65  |     |
| agc aca tgg gag tgg aat gac gag tcg aac tat gac aag ctg aat aaa | 296 |
| Ser Thr Trp Glu Trp Asn Asp Glu Ser Asn Tyr Asp Lys Leu Asn Lys |     |
| 70 75 80  |     |
| ctg aag acc aga aac acc aac ctg aag acc ctc ctg tct gtt gga ggg | 344 |
| Leu Lys Thr Arg Asn Thr Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Val Gly Gly |     |
| 85 90 95  |     |
| tgg aaa ttt ggc gaa aaa aga ttt tcc gag att gcc tcc aac act gag | 392 |
| Trp Lys Phe Gly Glu Lys Arg Phe Ser Glu Ile Ala Ser Asn Thr Glu |     |
| 100 105 110 115   |     |
| aga cgc act gct ttc gtc cgg tcg gta gcc ccg ttc ctg cgt tct tat | 440 |
| Arg Arg Thr Ala Phe Val Arg Ser Val Ala Pro Phe Leu Arg Ser Tyr |     |
| 120 125 130   |     |
| ggc ttt gat ggg ctg gat ctc gcc tgg ctc tac cct cgc tta aga gac | 488 |
| Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Arg Leu Arg Asp |     |
| 135 140 145   |     |
| aag cag tat ttc tcc acc ctg atc aag gaa ctg aat gcg gaa ttc aca | 536 |
| Lys Gln Tyr Phe Ser Thr Leu Ile Lys Glu Leu Asn Ala Glu Phe Thr |     |
| 150 155 160   |     |

|   |      |
|---|------|
| aag gag gtc cag cca ggc aga gag aaa ctc ctg ctc agc gca gct ttg | 584  |
| Lys Glu Val Gln Pro Gly Arg Glu Lys Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu |      |
| 165 170 175   |      |
| tca gca gga aag gtg gcc att gac act ggc tat gac atc gcc cag ata | 632  |
| Ser Ala Gly Lys Val Ala Ile Asp Thr Gly Tyr Asp Ile Ala Gln Ile |      |
| 180 185 190 195   |      |
| gcc caa cac ctg gat ttt atc aat ctc atg acc tac gat ttc cat gga | 680  |
| Ala Gln His Leu Asp Phe Ile Asn Leu Met Thr Tyr Asp Phe His Gly |      |
| 200 205 210   |      |
| gtc tgg cgc caa atc aca ggc cat cac agc ccc ctc ttc caa ggc cag | 728  |
| Val Trp Arg Gln Ile Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Gln Gly Gln |      |
| 215 220 225   |      |
| aag gac act agg ttt gac aga tac agc aat gtg aac tat gcc gtg cag | 776  |
| Lys Asp Thr Arg Phe Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asn Tyr Ala Val Gln |      |
| 230 235 240   |      |
| tac atg ata cgt ctg gga gcc cag gcc agc aag cta ctg atg ggc atc | 824  |
| Tyr Met Ile Arg Leu Gly Ala Gln Ala Ser Lys Leu Leu Met Gly Ile |      |
| 245 250 255   |      |
| ccc acc ttt ggg aag agc ttc act ctg gca tct tct gaa aat cag ttg | 872  |
| Pro Thr Phe Gly Lys Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gln Leu |      |
| 260 265 270 275   |      |
| gga gct cca atc tca ggg gaa gga tta cca ggc cgg ttc acc aag gag | 920  |
| Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe Thr Lys Glu |      |
| 280 285 290   |      |
| gca ggg acc ctg gcc tac tac gag ata tgc gac ttc ctc aaa gga gct | 968  |
| Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Lys Gly Ala |      |
| 295 300 305   |      |
| gaa gta cat cga ctc tcc aac gag aag gtt ccc ttc gct acc aag ggc | 1016 |
| Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala Thr Lys Gly |      |
| 310 315 320   |      |
| aac cag tgg gtg ggg tat gag gac aag gag agt gtc aaa aac aag gtt | 1064 |
| Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys Asn Lys Val |      |
| 325 330 335   |      |
| ggg ttc ctg aag gag aag aag ctg gca gga gcc atg gtg tgg gca ctg | 1112 |



Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val Trp Ala Leu  
 340 345 350 355  
 gat ttg gat gat ttc cag ggc acc tgt cag ccg aag gaa ttc ttc ccg 1160  
 Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu Phe Phe Pro  
 360 365 370  
 ctc acc aac gcc atc aag gat gcc ctg gct tag ctcccccttt cccatatggt 1213  
 Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala  
 375 380  
 acccccactc tctggccagg agtttaatct cttgcaatgt taagtcccc aactgagcct 1273  
 cagttttctcc ttcccttggc acctgtgtaa ggggccacag caggctcagc tatggagaac 1333  
 agggaaactag ggtaggacga tgggtgggggt gtgagagtca cagtgtgagc agatacacia 1393  
 ccctgttaag gaatgcaaat tctcagactc taacctccct ttaccagcc tgaccaaagg 1453  
 acaccacttg gatcaagtag gcaaatatct tacaggattg agggaccata ctaattatac 1513  
 cctctgcaaa gcccaacttg aatccttccc ttaggaactt aatcgtccca cttecccttc 1573  
 cctaattcca cagctgttca ataaagcgcc agaacct 1610

<210> 14  
 <211> 381  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

<400> 14

Met Gly Met Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu  
 1 5 10 15

Gln Ser Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser  
 20 25 30

Gln Tyr Arg Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro  
 35 40 45

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp  
 50 55 60

Asn Met Leu Ser Thr Trp Glu Trp Asn Asp Glu Ser Asn Tyr Asp Lys  
 65 70 75 80

Leu Asn Lys Leu Lys Thr Arg Asn Thr Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser  
 85 90 95

Val Gly Gly Trp Lys Phe Gly Glu Lys Arg Phe Ser Glu Ile Ala Ser  
 100 105 110

Asn Thr Glu Arg Arg Thr Ala Phe Val Arg Ser Val Ala Pro Phe Leu  
 115 120 125

Arg Ser Tyr Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Arg  
 130 135 140

Leu Arg Asp Lys Gln Tyr Phe Ser Thr Leu Ile Lys Glu Leu Asn Ala  
 145 150 155 160

Glu Phe Thr Lys Glu Val Gln Pro Gly Arg Glu Lys Leu Leu Leu Ser  
 165 170 175

Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Ala Ile Asp Thr Gly Tyr Asp Ile  
 180 185 190

Ala Gln Ile Ala Gln His Leu Asp Phe Ile Asn Leu Met Thr Tyr Asp  
 195 200 205

Phe His Gly Val Trp Arg Gln Ile Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe  
 210 215 220

Gln Gly Gln Lys Asp Thr Arg Phe Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asn Tyr

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 225   | 230 | 235 | 240 |
| Ala Val Gln Tyr Met Ile Arg Leu Gly Ala Gln Ala Ser Lys Leu Leu |     |     |     |
| 245   | 250 | 255 |     |
| Met Gly Ile Pro Thr Phe Gly Lys Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu |     |     |     |
| 260   | 265 | 270 |     |
| Asn Gln Leu Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe |     |     |     |
| 275   | 280 | 285 |     |
| Thr Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu |     |     |     |
| 290   | 295 | 300 |     |
| Lys Gly Ala Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala |     |     |     |
| 305   | 310 | 315 | 320 |
| Thr Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys |     |     |     |
| 325   | 330 | 335 |     |
| Asn Lys Val Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val |     |     |     |
| 340   | 345 | 350 |     |
| Trp Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu |     |     |     |
| 355   | 360 | 365 |     |
| Phe Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala             |     |     |     |
| 370   | 375 | 380 |     |

<210> 15  
 <211> 2002  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (178)..(1689)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 15

gaattccgga aggggggtctt gaccggttcc gagcgccaac gcagcctctg tagcccgcaa 60

gtcttcgtcg cttgctccgg gctctgaagt ccggggccac caggggccgc agcgctgggg 120

ggtcgggtcta gctgcgagga tccgggctgc ccacgaagcg aagggcgggc gcccgagg 177

atg gga tgc gtg aag tcc agg ttc ctc cga gat gga agc aag gcc tca 225

Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser

1

5

10

15

aaa aca gag cca agt gcc aat cag aag ggc cct gtg tat gtg ccg gat 273

Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp

20

25

30

ccc acg tcc tcc agc aag ctg gga cca aac aac agc aac agc atg ccc 321

Pro Thr Ser Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro

35

40

45

cca ggg ttt gtg gag ggc tct gag gat acc att gtg gtc gca ctg tac 369

Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr

50

55

60

gac tat gag gct att cac cgt gaa gac ctc agc ttc cag aag gga gac 417

Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp

65

70

75

80

cag atg gtg gtt ctg gag gag gct ggg gag tgg tgg aag gca cgg tcc 465

Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser

85

90

95

ctg gct acc aag aag gaa ggc tac atc cca agc aac tat gtg gct cga 513

Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg

100

105

110

gtt aac tct ttg gag aca gaa gag tgg ttc ttc aag ggg atc agc cgg 561

Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg

115

120

125

aag gat gca gag cgc cac ctc ctg gct cca ggc aac atg ctg ggc tcc 609

Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser

| 130   | 135 | 140 |      |
|---|-----|-----|------|
| ttc atg atc cgg gac agt gag acc acc aaa ggg agc tac tcg ttg tct |     |     | 657  |
| Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser |     |     |      |
| 145   | 150 | 155 | 160  |
| gtt cga gac ttt gac ccc cag cac gga gac acc gtg aag cac tat aag |     |     | 705  |
| Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys |     |     |      |
|   | 165 | 170 | 175  |
| atc cgg acg ctg gac agt gga ggc ttc tac atc tct cca agg agc acc |     |     | 753  |
| Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr |     |     |      |
|   | 180 | 185 | 190  |
| ttc agc agc ctg cag gaa ctc gtg ctc cac tac aag aag ggg aag gat |     |     | 801  |
| Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp |     |     |      |
|   | 195 | 200 | 205  |
| ggg ctc tgc cag aag ctg tca gtg ccc tgt gtg tct ccc aaa ccc cag |     |     | 849  |
| Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln |     |     |      |
|   | 210 | 215 | 220  |
| aag cca tgg gag aaa gat gct tgg gag att cct cga gaa tcc ctc cag |     |     | 897  |
| Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln |     |     |      |
|   | 225 | 230 | 235  |
| atg gag aag aaa ctt gga gct ggg cag ttt gga gaa gtg tgg atg gcc |     |     | 945  |
| Met Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala |     |     |      |
|   | 245 | 250 | 255  |
| acc tac aac aag cac acc aaa gtg gcg gtg aag aca atg aag cca ggg |     |     | 993  |
| Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly |     |     |      |
|   | 260 | 265 | 270  |
| agc atg tcc gtg gag gcc ttc ctg gct gag gcc aac ctg atg aag tcg |     |     | 1041 |
| Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser |     |     |      |
|   | 275 | 280 | 285  |
| ctg cag cat gac aaa ctg gtg aag cta cac gct gtg gtc tct cag gag |     |     | 1089 |
| Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu |     |     |      |
|   | 290 | 295 | 300  |
| ccc atc ttt att gtc acg gag ttc atg gcc aaa gga agc ctg ctg gac |     |     | 1137 |
| Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp |     |     |      |
|   | 305 | 310 | 315  |
|   |     |     | 320  |

|   |      |
|---|------|
| ttt ctc aag agt gaa gaa ggc agc aag cag cca ctg cca aaa ctc att | 1185 |
| Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile |      |
| 325 330 335   |      |
| gac ttc tca gcc cag atc tca gaa ggc atg gcc ttc att gag cag agg | 1233 |
| Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg |      |
| 340 345 350   |      |
| aac tac atc cac cga gac ctg agg gct gcc aac atc tta gtc tct gca | 1281 |
| Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala |      |
| 355 360 365   |      |
| tca ctg gtg tgt aag att gct gac ttt gga ctg gca cga atc atc gag | 1329 |
| Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu |      |
| 370 375 380   |      |
| gac aat gag tac aca gct cgg gaa gga gcc aag ttc ccc atc aag tgg | 1377 |
| Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp |      |
| 385 390 395 400   |      |
| aca gct cct gaa gcc atc aac ttt ggt tcc ttc acc atc aag tca gat | 1425 |
| Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp |      |
| 405 410 415   |      |
| gtc tgg tcc ttt ggt atc ctg ctg atg gaa att gtc acc tat ggc cgg | 1473 |
| Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg |      |
| 420 425 430   |      |
| atc cct tac cca ggt atg tca aac cca gag gtg att cgg gca cta gag | 1521 |
| Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu |      |
| 435 440 445   |      |
| cat ggg tac cgt atg cct cga cca gat aac tgt cca gaa gag ctc tac | 1569 |
| His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr |      |
| 450 455 460   |      |
| aat atc atg atc cgc tgc tgg aag aac cgc ccc gag gaa cgg ccc acc | 1617 |
| Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr |      |
| 465 470 475 480   |      |
| ttt gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc act gag | 1665 |
| Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu |      |
| 485 490 495   |      |

agc cag tat cag cag cag cct tga cagcagtaag gacatgagca gagccagaag 1719  
 Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro  
 500

cccatcagc gccttgacac gcccaacttg ctgggccac tctcagacac cacaccacac 1779

acactgcagc tgttgagtgg gtgggaggac ttcacaatct ctttctgact ctagtcatct 1839

gcaatccgcc actctcaggg cctccaagtt ggtatgtctc atttgccctgg aatgactgaa 1899

ttcaatctat agctgtgatt taagtggaaa ctgttagaat agtatttaaa taaaagatat 1959

gaatgtcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2002

<210> 16

<211> 503

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 16

Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser  
 1 5 10 15

Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp  
 20 25 30

Pro Thr Ser Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro  
 35 40 45

Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr  
 50 55 60

Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp  
 65 70 75 80

Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser  
 85 90 95

Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg  
100 105 110

Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg  
115 120 125

Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser  
130 135 140

Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser  
145 150 155 160

Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys  
165 170 175

Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr  
180 185 190

Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp  
195 200 205

Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln  
210 215 220

Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln  
225 230 235 240

Met Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala  
245 250 255

Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly  
260 265 270



Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser  
275 280 285

Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu  
290 295 300

Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp  
305 310 315 320

Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile  
325 330 335

Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg  
340 345 350

Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala  
355 360 365

Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu  
370 375 380

Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp  
385 390 395 400

Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp  
405 410 415

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg  
420 425 430

Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu  
435 440 445

His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr

450

455

460

Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr  
 465 470 475 480

Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu  
 485 490 495

Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro  
 500

<210> 17  
 <211> 3064  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (133)..(2463)  
 <223>

<400> 17  
 ctcactttgc ccgggtcccg ggaggccgtc gacttatcct aggagctcgg agcttttctt 60  
 ctgggcaacc agggcgcttc cagacagagt tcctgtgcc acccaccacc cccctctcag 120  
 cacaggacaa gg atg gag ctc cat ttt ggc tcc tgc ctc tcc ggc tgt ttg 171  
 Met Glu Leu His Phe Gly Ser Cys Leu Ser Gly Cys Leu  
 1 5 10  
 gct ctg ctt gtc ttg ctg cct tcc ctg agc cta gca cag tac gag ggc 219  
 Ala Leu Leu Val Leu Leu Pro Ser Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Glu Gly  
 15 20 25  
 tgg ccc tac cag ctc cag tac cct gag tac ttc cag cag ccc gct cct 267  
 Trp Pro Tyr Gln Leu Gln Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro  
 30 35 40 45  
 gag cac cat cag cgg cag gtg ccc tcc gat gtg gtc aag atc cag gtc 315  
 Glu His His Gln Arg Gln Val Pro Ser Asp Val Val Lys Ile Gln Val  
 50 55 60

|   |     |
|---|-----|
| cgc ctg gcg ggc cag aag agg aag cac aat gag ggc cgc gtg gag gtc | 363 |
| Arg Leu Ala Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val |     |
| 65 70 75  |     |
| tac tac gaa ggc cag tgg ggc acg gtg tgc gac gat gac ttc tcg atc | 411 |
| Tyr Tyr Glu Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile |     |
| 80 85 90  |     |
| cat gcc gcc cat gtg gtc tgc cgg caa gtg ggc tat gta gag gcc aag | 459 |
| His Ala Ala His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys |     |
| 95 100 105  |     |
| tcc tgg gct gcc agc tcc tcc tac ggt cca ggc gaa ggc ccc atc tgg | 507 |
| Ser Trp Ala Ala Ser Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp |     |
| 110 115 120 125   |     |
| ttg gac aat atc tac tgt act ggc aaa gag tcg acc ctg gca tct tgc | 555 |
| Leu Asp Asn Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys |     |
| 130 135 140   |     |
| tcc tcc aat ggc tgg ggt gtc act gac tgc aag cac act gaa gac gtt | 603 |
| Ser Ser Asn Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val |     |
| 145 150 155   |     |
| gga gtg gtg tgt agt gag aaa aga att cct ggc ttc aaa ttt gac aat | 651 |
| Gly Val Val Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn |     |
| 160 165 170   |     |
| tcg ttg atc aac caa ata gag agc cta aat ata cag gtg gaa gac atc | 699 |
| Ser Leu Ile Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile |     |
| 175 180 185   |     |
| cgg att cgg ccc atc ctt tct gcc ttt cgc cat cgc aag cct gtg aca | 747 |
| Arg Ile Arg Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr |     |
| 190 195 200 205   |     |
| gag ggc tac gtg gag gtg aag gag ggc aag gct tgg aag cag atc tgc | 795 |
| Glu Gly Tyr Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys |     |
| 210 215 220   |     |
| aac aaa cac tgg aca gcc aag aat tcc cac gtg gtc tgt ggc atg ttc | 843 |
| Asn Lys His Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe |     |
| 225 230 235   |     |

|   |      |
|---|------|
| ggc ttc cct gca gag aag acc tac aac ccc aaa gcc tat aaa acc ttt | 891  |
| Gly Phe Pro Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe |      |
| 240 245 250   |      |
| gcc tcg cgg agg aag ctg cgt tac tgg aag ttt tct atg aac tgc acg | 939  |
| Ala Ser Arg Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr |      |
| 255 260 265   |      |
| ggc act gaa gcg cat atc tcc agc tgc aag ctg ggc cct tcc gtg acc | 987  |
| Gly Thr Glu Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr |      |
| 270 275 280 285   |      |
| cgg gac cct gtg aag aac gcc acc tgt gag aac ggg cag cca gct gtg | 1035 |
| Arg Asp Pro Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val |      |
| 290 295 300   |      |
| gtc agt tgt gtg cct agc cag atc ttc agc ccc gat gga ccc tca agg | 1083 |
| Val Ser Cys Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg |      |
| 305 310 315   |      |
| ttc cgg aaa gcc tac aag cca gag caa ccc ttg gtg cgc ctg aga ggt | 1131 |
| Phe Arg Lys Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly |      |
| 320 325 330   |      |
| gga gcc cag gtc ggg gag ggc cga gtg gag gtg ctg aag aat gga gaa | 1179 |
| Gly Ala Gln Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu |      |
| 335 340 345   |      |
| tgg gga acc atc tgc gat gac aag tgg gac ctg gta tct gcc agt gtg | 1227 |
| Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val |      |
| 350 355 360 365   |      |
| gtc tgc cga gag ctg ggc ttt ggg acc gct aaa gag gcc atc aca ggc | 1275 |
| Val Cys Arg Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly |      |
| 370 375 380   |      |
| tcc aga cta ggg caa ggg att ggg ccc atc cat ctc aat gaa gtc cag | 1323 |
| Ser Arg Leu Gly Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Val Gln |      |
| 385 390 395   |      |
| tgc aca ggg act gag aag tcc atc ata gac tgc aaa ttc aac aca gag | 1371 |
| Cys Thr Gly Thr Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Thr Glu |      |
| 400 405 410   |      |
| tct caa ggc tgc aac cat gaa gaa gat gcc ggg gtg cga tgc aac atc | 1419 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|
| Ser | Gln | Gly | Cys | Asn | His | Glu | Glu | Asp | Ala | Gly | Val | Arg | Cys | Asn | Ile |      |  |
| 415 |     |     |     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     |      |  |
| ccc | atc | atg | ggt | ttc | cag | aaa | aag | gtg | cgc | ctg | aat | gga | ggc | cgc | aat | 1467 |  |
| Pro | Ile | Met | Gly | Phe | Gln | Lys | Lys | Val | Arg | Leu | Asn | Gly | Gly | Arg | Asn |      |  |
| 430 |     |     |     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |      |  |
| cct | tat | gag | ggc | cga | gtg | gag | gtg | cta | aca | gag | aga | aat | ggg | tcc | ctt | 1515 |  |
| Pro | Tyr | Glu | Gly | Arg | Val | Glu | Val | Leu | Thr | Glu | Arg | Asn | Gly | Ser | Leu |      |  |
|     |     |     |     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |      |  |
| gtt | tgg | ggg | act | gta | tgc | ggc | cag | aac | tgg | ggc | att | gtg | gaa | gcc | atg | 1563 |  |
| Val | Trp | Gly | Thr | Val | Cys | Gly | Gln | Asn | Trp | Gly | Ile | Val | Glu | Ala | Met |      |  |
|     |     |     | 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |      |  |
| gtg | gtc | tgc | cgg | cag | cta | ggc | ctg | ggc | ttt | gcc | agc | aat | gcc | ttt | cag | 1611 |  |
| Val | Val | Cys | Arg | Gln | Leu | Gly | Leu | Gly | Phe | Ala | Ser | Asn | Ala | Phe | Gln |      |  |
|     |     | 480 |     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |      |  |
| gag | acc | tgg | tac | tgg | cat | gga | aat | atc | ttc | gcc | aac | aac | gtg | gtc | atg | 1659 |  |
| Glu | Thr | Trp | Tyr | Trp | His | Gly | Asn | Ile | Phe | Ala | Asn | Asn | Val | Val | Met |      |  |
|     | 495 |     |     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     |      |  |
| agt | gga | gtg | aag | tgc | tca | gga | acg | gag | ctg | tcc | cta | gca | cac | tgc | cgc | 1707 |  |
| Ser | Gly | Val | Lys | Cys | Ser | Gly | Thr | Glu | Leu | Ser | Leu | Ala | His | Cys | Arg |      |  |
| 510 |     |     |     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |      |  |
| cat | gac | gag | gag | gtg | gcc | tgc | ccc | gag | ggc | ggg | gtg | cgg | ttt | ggt | gct | 1755 |  |
| His | Asp | Glu | Glu | Val | Ala | Cys | Pro | Glu | Gly | Gly | Val | Arg | Phe | Gly | Ala |      |  |
|     |     |     |     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |      |  |
| gga | gtc | gcc | tgc | tcg | gaa | act | gca | cct | gac | ctg | gtg | ctt | aat | gct | gag | 1803 |  |
| Gly | Val | Ala | Cys | Ser | Glu | Thr | Ala | Pro | Asp | Leu | Val | Leu | Asn | Ala | Glu |      |  |
|     |     |     | 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |      |  |
| att | gtc | cag | cag | act | gcc | tac | ctg | gag | gac | agg | ccc | atg | tcc | ttg | ctg | 1851 |  |
| Ile | Val | Gln | Gln | Thr | Ala | Tyr | Leu | Glu | Asp | Arg | Pro | Met | Ser | Leu | Leu |      |  |
|     |     | 560 |     |     |     |     | 565 |     |     |     | 570 |     |     |     |     |      |  |
| cag | tgt | gcc | atg | gag | gag | aac | tgc | ctc | tcc | gcc | tcc | gct | gtg | cac | acc | 1899 |  |
| Gln | Cys | Ala | Met | Glu | Glu | Asn | Cys | Leu | Ser | Ala | Ser | Ala | Val | His | Thr |      |  |
|     | 575 |     |     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     |      |  |
| gac | ccc | acc | aga | ggc | cac | cgg | cgc | ctt | tta | cgc | ttc | tcc | tcc | cag | atc | 1947 |  |
| Asp | Pro | Thr | Arg | Gly | His | Arg | Arg | Leu | Leu | Arg | Phe | Ser | Ser | Gln | Ile |      |  |

| 590   | 595 | 600 | 605 |      |
|---|-----|-----|-----|------|
| cac aac aat ggc cag tct gac ttc cgc ccc aag aat ggc cgc cat gcg |     |     |     | 1995 |
| His Asn Asn Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala |     |     |     |      |
| 610   |     | 615 | 620 |      |
| tgg att tgg cac gac tgc cac agg cac tac cac agc atg gaa gtc ttc |     |     |     | 2043 |
| Trp Ile Trp His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe |     |     |     |      |
| 625   |     | 630 | 635 |      |
| act tac tat gac ctg ctg agc ctc aac ggc acc aag gtg gct gag ggc |     |     |     | 2091 |
| Thr Tyr Tyr Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly |     |     |     |      |
| 640   |     | 645 | 650 |      |
| cac aag gcc agc ttc tgc ctg gag gac act gag tgt gag gga gac att |     |     |     | 2139 |
| His Lys Ala Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile |     |     |     |      |
| 655   |     | 660 | 665 |      |
| cag aag agt tac gag tgt gcc aac ttt gga gaa caa ggc atc acc atg |     |     |     | 2187 |
| Gln Lys Ser Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met |     |     |     |      |
| 670   |     | 675 | 680 | 685  |
| ggc tgc tgg gac atg tac cgt cat gac att gac tgc cag tgg ata gac |     |     |     | 2235 |
| Gly Cys Trp Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp |     |     |     |      |
| 690   |     | 695 | 700 |      |
| atc acc gat gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt gtc att aac |     |     |     | 2283 |
| Ile Thr Asp Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn |     |     |     |      |
| 705   |     | 710 | 715 |      |
| ccc aac tat gaa gtg cca gaa tca gat ttc tct aac aac atc atg aag |     |     |     | 2331 |
| Pro Asn Tyr Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys |     |     |     |      |
| 720   |     | 725 | 730 |      |
| tgc agg agc cgc tat gat ggc tac cgc atc tgg atg tac aac tgt cac |     |     |     | 2379 |
| Cys Arg Ser Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His |     |     |     |      |
| 735   |     | 740 | 745 |      |
| gta ggt gga gcc ttc agt gag gag aca gaa cag aag ttc gaa cac ttc |     |     |     | 2427 |
| Val Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe |     |     |     |      |
| 750   |     | 755 | 760 | 765  |
| agt gga ctt cta aat aac cag ctc tct gta cag taa agaagatcct      |     |     |     | 2473 |
| Ser Gly Leu Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln                     |     |     |     |      |
| 770   |     | 775 |     |      |

```

gggccaggca tgatggctca tgcctgtaat ccctgcactc atgctgaggc aggaggattg 2533
ccacaagatt tccactctgg acattaaacc aagcttcagt ttcaaaagaa atgaatgaaa 2593
gaaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aagaaagggg 2653
aaagggaaag ggaagaaaaa tgacttaatg gtcacttact gactcctggg ggaataactga 2713
ttaccacctc ttttctagcc agatccagct gagaagaaag gtgctcattc actccccaga 2773
cactgccgtg tgtccctgtc ctgaggcctt aggggcaggg ctcgggcaca tggccatgga 2833
aacttgatga caagcttaga gcagcttata ccatccgagc tttggcatgt cccaagtgtg 2893
acatcatctg tgctctgcac agagggggccg ttttcttctg ggaacacagc aggcataaac 2953
tcagcaactg cagaggtgat cgggctgaac tccgtttttc cccttcttag gtcatttctg 3013
gaaaacttga atatcaagac ctctgtatta agtttgtttg gttttttgtt t 3064

```

<210> 18  
 <211> 776  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

<400> 18

```

Met Glu Leu His Phe Gly Ser Cys Leu Ser Gly Cys Leu Ala Leu Leu
1           5           10           15

```

```

Val Leu Leu Pro Ser Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Glu Gly Trp Pro Tyr
20           25           30

```

```

Gln Leu Gln Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu His His
35           40           45

```

```

Gln Arg Gln Val Pro Ser Asp Val Val Lys Ile Gln Val Arg Leu Ala
50           55           60

```

Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Glu  
65 70 75 80

Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala  
85 90 95

His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Ala  
100 105 110

Ala Ser Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn  
115 120 125

Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys Ser Ser Asn  
130 135 140

Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val  
145 150 155 160

Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile  
165 170 175

Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg  
180 185 190

Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr Glu Gly Tyr  
195 200 205

Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys Asn Lys His  
210 215 220

Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro  
225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe Ala Ser Arg



245 250 255

Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr Gly Thr Glu  
260 265 270

Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr Arg Asp Pro  
275 280 285

Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val Val Ser Cys  
290 295 300

Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys  
305 310 315 320

Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Gln  
325 330 335

Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr  
340 345 350

Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg  
355 360 365

Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly Ser Arg Leu  
370 375 380

Gly Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Val Gln Cys Thr Gly  
385 390 395 400

Thr Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Thr Glu Ser Gln Gly  
405 410 415

Cys Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Ile Pro Ile Met  
420 425 430

Gly Phe Gln Lys Lys Val Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu  
435 440 445

Gly Arg Val Glu Val Leu Thr Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly  
450 455 460

Thr Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys  
465 470 475 480

Arg Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp  
485 490 495

Tyr Trp His Gly Asn Ile Phe Ala Asn Asn Val Val Met Ser Gly Val  
500 505 510

Lys Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Glu  
515 520 525

Glu Val Ala Cys Pro Glu Gly Gly Val Arg Phe Gly Ala Gly Val Ala  
530 535 540

Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Ile Val Gln  
545 550 555 560

Gln Thr Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Ser Leu Leu Gln Cys Ala  
565 570 575

Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Val His Thr Asp Pro Thr  
580 585 590

Arg Gly His Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn  
595 600 605

Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp  
 610 615 620

His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr Tyr Tyr  
 625 630 635 640

Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala  
 645 650 655

Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Ser  
 660 665 670

Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp  
 675 680 685

Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp Ile Thr Asp  
 690 695 700

Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Tyr  
 705 710 715 720

Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser  
 725 730 735

Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Val Gly Gly  
 740 745 750

Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu  
 755 760 765

Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln  
 770 775



| 110   | 115 | 120 |      |
|---|-----|-----|------|
| ata cta cag gtg agc gtc ctc aca gat caa gtg gaa gcc caa gga gag |     |     | 558  |
| Ile Leu Gln Val Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu |     |     |      |
| 125   | 130 | 135 |      |
| aag att cgg gac ctt gaa gtg tgt ctg gaa ggc cac cag gtg aag ctc |     |     | 606  |
| Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu |     |     |      |
| 140   | 145 | 150 |      |
| aat gct gca gaa gag atg ctt cag cag gag ctg cta agt cgc aca tct |     |     | 654  |
| Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser |     |     |      |
| 155   | 160 | 165 |      |
| ctg gag acc cag aag ttg gat ctg atg act gag gtg tct gag ctg aag |     |     | 702  |
| Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys |     |     |      |
| 170   | 175 | 180 | 185  |
| ctc aag ctg gtt ggt atg gaa aaa gaa cag aaa gaa caa gaa gaa aaa |     |     | 750  |
| Leu Lys Leu Val Gly Met Glu Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys |     |     |      |
| 190   | 195 | 200 |      |
| cag aga aaa gca gag gag tta ctg caa gag ctt aag cac ctc aaa atc |     |     | 798  |
| Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile |     |     |      |
| 205   | 210 | 215 |      |
| aag gtg gag gag ctg gag aac gag cgg aac cag tat gag tgg gag ctg |     |     | 846  |
| Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu |     |     |      |
| 220   | 225 | 230 |      |
| aag gcc acc aag gct gag gta gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc cta |     |     | 894  |
| Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu |     |     |      |
| 235   | 240 | 245 |      |
| aaa gat gca gaa att gag cgt ctc cac agc cag ctc tcc cgg agt gca |     |     | 942  |
| Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala |     |     |      |
| 250   | 255 | 260 | 265  |
| gct ctc cac agc gac cat gca gag cga gat caa gaa atc cac cgt ctg |     |     | 990  |
| Ala Leu His Ser Asp His Ala Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu |     |     |      |
| 270   | 275 | 280 |      |
| aaa atg ggg atg gaa aca ctg ctg gtt gcc aat gag gat aag gac cgt |     |     | 1038 |
| Lys Met Gly Met Glu Thr Leu Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg |     |     |      |
| 285   | 290 | 295 |      |

|   |      |
|---|------|
| cgg ata gag gag ctg aca ggg ctg ttg aac aag tac cta agg gta aag     | 1086 |
| Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys     |      |
| 300 305 310   |      |
| <br>gag att gtg atg gca act cag ggg cct tca gaa aga acc ctc tcc atc | 1134 |
| Glu Ile Val Met Ala Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile     |      |
| 315 320 325   |      |
| <br>aat gaa gat gaa ata gag gga agc ttc cga aaa tgg aat acc aca aat | 1182 |
| Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn     |      |
| 330 335 340 345   |      |
| <br>aaa agc cca gag gaa gtc ccg aag caa gag ata tca cca cga tgc agc | 1230 |
| Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser     |      |
| 350 355 360   |      |
| <br>tct ccc acc cca gga cca cct cct ttg cca cag aaa tca ctg gag agc | 1278 |
| Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser     |      |
| 365 370 375   |      |
| <br>agg gct cag aag aaa ctc tcc tgc agt cta gaa gac ttg aga cgt gaa | 1326 |
| Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu     |      |
| 380 385 390   |      |
| <br>tct ggg gat aag tgt gtc gat ggg aac cag ctg tcc cca gtg gga gag | 1374 |
| Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu     |      |
| 395 400 405   |      |
| <br>ccc aag gac agc tct ttc cta gcg gag cag aaa tac ccc aca tta cct | 1422 |
| Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro     |      |
| 410 415 420 425   |      |
| <br>ggg aag ctt tca gga gcc aca ccc aat gga gaa gct gcc aaa tct cct | 1470 |
| Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro     |      |
| 430 435 440   |      |
| <br>ccc act gcc tcc ctc cag cct gac tct tca ggg agc agc cag cca aag | 1518 |
| Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys     |      |
| 445 450 455   |      |
| <br>ctg aga gac aca gaa gga ggc tgg gaa gat ata gtc tca tct gct tcg | 1566 |
| Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser     |      |
| 460 465 470   |      |

|   |      |
|---|------|
| tct ggg act gag tca agc cct cag tct ccc gtg aca cca gat ggc aaa | 1614 |
| Ser Gly Thr Glu Ser Ser Pro Gln Ser Pro Val Thr Pro Asp Gly Lys |      |
| 475 480 485   |      |
| cgg agc ccc aaa ggc att aag aag ttc tgg gga aag atc cga aga act | 1662 |
| Arg Ser Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr |      |
| 490 495 500 505   |      |
| cag tct gga aac ttc aat act gat gca ccg ggg atg gca gag ttt cga | 1710 |
| Gln Ser Gly Asn Phe Asn Thr Asp Ala Pro Gly Met Ala Glu Phe Arg |      |
| 510 515 520   |      |
| cga ggt ggg ctc cga gca act gcg gga cca agg ctt tct agg acc agg | 1758 |
| Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg |      |
| 525 530 535   |      |
| gac acc aag gga cag aaa tgt gat gcc aat gcc ccc ttt gcc cag tgg | 1806 |
| Asp Thr Lys Gly Gln Lys Cys Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp |      |
| 540 545 550   |      |
| agc aca gaa cgc gta tgt aca tgg atg gag gat ttc ggc ctg ggt cag | 1854 |
| Ser Thr Glu Arg Val Cys Thr Trp Met Glu Asp Phe Gly Leu Gly Gln |      |
| 555 560 565   |      |
| tat gtg atc ttt gcc aga cag tgg gtg aca tct gga cat aca cta ctg | 1902 |
| Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Thr Ser Gly His Thr Leu Leu |      |
| 570 575 580 585   |      |
| aca gct acc cct cag gac atg gaa aag gag cta ggg att aaa cac ccc | 1950 |
| Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro |      |
| 590 595 600   |      |
| ctc cac agg aag aag ctg gtt tta gca gtg aaa gct atc aac gcc aag | 1998 |
| Leu His Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Ala Lys |      |
| 605 610 615   |      |
| caa gaa gaa acg tct gcg ctg ctg gac cac att tgg gtg aca cgg tgg | 2046 |
| Gln Glu Glu Thr Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp |      |
| 620 625 630   |      |
| ctt gat gat att ggc tta ccc caa tac aaa gac cag ttt cat gaa tca | 2094 |
| Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser |      |
| 635 640 645   |      |
| aga gtt gat ggg cga atg ctg caa tac cta act gtg aat gat cta ctc | 2142 |

| Arg | Val | Asp | Gly | Arg | Met | Leu | Gln | Tyr | Leu | Thr | Val | Asn | Asp | Leu | Leu |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 650 |     |     |     |     | 655 |     |     |     |     | 660 |     |     |     |     | 665 |      |
| ttc | tta | aaa | gtc | acc | agc | caa | cta | cat | cat | ctc | agc | atc | aaa | tgt | gct | 2190 |
| Phe | Leu | Lys | Val | Thr | Ser | Gln | Leu | His | His | Leu | Ser | Ile | Lys | Cys | Ala |      |
|     |     |     |     | 670 |     |     |     |     | 675 |     |     |     |     | 680 |     |      |
| att | cac | gtg | cta | cat | gtc | aac | aag | ttc | aac | ccc | aac | tgc | ctg | cac | agg | 2238 |
| Ile | His | Val | Leu | His | Val | Asn | Lys | Phe | Asn | Pro | Asn | Cys | Leu | His | Arg |      |
|     |     |     | 685 |     |     |     |     | 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |      |
| agg | cct | gct | gat | gag | agt | aac | ctt | tcc | cct | tcc | gaa | gtt | gtg | cag | tgg | 2286 |
| Arg | Pro | Ala | Asp | Glu | Ser | Asn | Leu | Ser | Pro | Ser | Glu | Val | Val | Gln | Trp |      |
|     |     | 700 |     |     |     |     | 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |      |
| tcc | aac | cac | agg | gta | atg | gag | tgg | ctg | cga | tcc | gtg | gac | ctg | gca | gag | 2334 |
| Ser | Asn | His | Arg | Val | Met | Glu | Trp | Leu | Arg | Ser | Val | Asp | Leu | Ala | Glu |      |
|     | 715 |     |     |     |     | 720 |     |     |     | 725 |     |     |     |     |     |      |
| tat | gca | ccc | aac | ctt | cga | ggg | agt | ggc | gtc | cat | ggc | ggc | ctc | att | atc | 2382 |
| Tyr | Ala | Pro | Asn | Leu | Arg | Gly | Ser | Gly | Val | His | Gly | Gly | Leu | Ile | Ile |      |
| 730 |     |     |     |     | 735 |     |     |     | 740 |     |     |     |     | 745 |     |      |
| ctg | gag | cct | cgc | ttt | act | ggg | gac | acc | ctg | gct | atg | ctt | ctt | aac | atc | 2430 |
| Leu | Glu | Pro | Arg | Phe | Thr | Gly | Asp | Thr | Leu | Ala | Met | Leu | Leu | Asn | Ile |      |
|     |     |     |     | 750 |     |     |     |     | 755 |     |     |     |     | 760 |     |      |
| ccc | cca | cag | aag | acg | ctc | ctc | agg | cgc | cat | ctg | acc | acc | aag | ttc | aac | 2478 |
| Pro | Pro | Gln | Lys | Thr | Leu | Leu | Arg | Arg | His | Leu | Thr | Thr | Lys | Phe | Asn |      |
|     |     |     | 765 |     |     |     |     | 770 |     |     |     |     | 775 |     |     |      |
| gcc | ctg | att | ggt | cct | gag | gct | gaa | cag | gaa | aag | cga | gac | aaa | atg | gcc | 2526 |
| Ala | Leu | Ile | Gly | Pro | Glu | Ala | Glu | Gln | Glu | Lys | Arg | Asp | Lys | Met | Ala |      |
|     |     | 780 |     |     |     |     | 785 |     |     |     |     | 790 |     |     |     |      |
| tca | ccc | gcc | tac | aca | cct | ctg | acc | acc | acc | gcc | aaa | gtt | cgg | cct | agg | 2574 |
| Ser | Pro | Ala | Tyr | Thr | Pro | Leu | Thr | Thr | Thr | Ala | Lys | Val | Arg | Pro | Arg |      |
|     | 795 |     |     |     |     | 800 |     |     |     | 805 |     |     |     |     |     |      |
| aaa | ctt | gga | ttt | tca | cat | ttt | gga | aac | atg | aga | aaa | aag | aag | ttt | gat | 2622 |
| Lys | Leu | Gly | Phe | Ser | His | Phe | Gly | Asn | Met | Arg | Lys | Lys | Lys | Phe | Asp |      |
| 810 |     |     |     |     | 815 |     |     |     | 820 |     |     |     |     | 825 |     |      |
| gaa | tct | aca | gat | tac | att | tgc | ccc | atg | gag | cct | gga | gat | gct | gtc | agt | 2670 |
| Glu | Ser | Thr | Asp | Tyr | Ile | Cys | Pro | Met | Glu | Pro | Gly | Asp | Ala | Val | Ser |      |



| 830        |            |            |            |     |             | 835 |            |     |     |     |            | 840 |      |     |      |      |  |  |
|------------|------------|------------|------------|-----|-------------|-----|------------|-----|-----|-----|------------|-----|------|-----|------|------|--|--|
| gac        | agc        | cac        | agg        | gtc | tac         | gga | gtc        | tac | cgg | ggc | ctc        | agt | ccc  | ctt | gac  | 2718 |  |  |
| Asp        | Ser        | His        | Arg        | Val | Tyr         | Gly | Val        | Tyr | Arg | Gly | Leu        | Ser | Pro  | Leu | Asp  |      |  |  |
| 845        |            |            |            |     |             | 850 |            |     |     |     |            | 855 |      |     |      |      |  |  |
|            |            |            |            |     |             |     |            |     |     |     |            |     |      |     |      |      |  |  |
| aac        | cat        | gaa        | cta        | gat | ggt         | ttg | gac        | cag | gtg | gga | cag        | ata | agc  | tga |      | 2763 |  |  |
| Asn        | His        | Glu        | Leu        | Asp | Gly         | Leu | Asp        | Gln | Val | Gly | Gln        | Ile | Ser  |     |      |      |  |  |
| 860        |            |            |            |     |             | 865 |            |     |     |     |            | 870 |      |     |      |      |  |  |
|            |            |            |            |     |             |     |            |     |     |     |            |     |      |     |      |      |  |  |
| tgaccctggt | atctgccttc | tctgtgcacg | gagagctcac |     |             |     | agtaacactg |     |     |     | tgtgtcacca |     |      |     | 2823 |      |  |  |
| cgtaactgca | cttcaccctc | gtccttttgc | atgatctaca |     |             |     | gaaaacaatt |     |     |     | gtgtctttgg |     |      |     | 2883 |      |  |  |
| gctggtctca | ctacacactt | taaggatggt | cagaatatgc |     |             |     | agttatacag |     |     |     | ccacaaaggg |     |      |     | 2943 |      |  |  |
| gacagacttt | ggggaactat | agccaaatgt | ggactctggg |     |             |     | aaaacacctg |     |     |     | cagacattag |     |      |     | 3003 |      |  |  |
| tagatgttta | gtaattcata | gtatccatgt | ttcagcttga |     |             |     | aacacatgag |     |     |     | cagagggcag |     |      |     | 3063 |      |  |  |
| gccctgggta | atcgcaaaag | gttcagttct | cagacgctgc |     |             |     | ccctattctt |     |     |     | cagtcgaggg |     |      |     | 3123 |      |  |  |
| aagaattcaa | gtgccttagg | tttgtgagcc | acaaagtctt |     |             |     | ggctgagatc |     |     |     | aaagtgccaa |     |      |     | 3183 |      |  |  |
| cagcggatgt | ttggaccata | gtgacaatgt | aatttgattg |     |             |     | taccttacta |     |     |     | tagagtggcc |     |      |     | 3243 |      |  |  |
| acttgtttct | gataataaaa |            |            |     | acaatatatta |     |            |     | tgt |     |            |     | 3276 |     |      |      |  |  |

|       |       |
|-------|-------|
| <210> | 20    |
| <211> | 871   |
| <212> | PRT   |
| <213> | Mouse |

<400> 20

Met Thr Ser Gly Ala Ser His Met Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met  
1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Ala Ala Asp Phe Ser Asp Gly  
20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ser Pro Pro Ser Thr Cys Leu Asn Ser Met

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 35  | 40  | 45  |
| Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu |     |     |
| 50  | 55  | 60  |
| Ala Leu Pro Gln Glu Arg Glu Ala Leu Leu Ser Gln Val Pro Gly Pro |     |     |
| 65  | 70  | 75  |
| Thr Ala Thr Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Asp Ser Leu Ser Gln Val |     |     |
| 85  | 90  | 95  |
| Asn His His Gly Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala |     |     |
| 100   | 105 | 110 |
| Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu |     |     |
| 115   | 120 | 125 |
| Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val |     |     |
| 130   | 135 | 140 |
| Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu |     |     |
| 145   | 150 | 155 |
| Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp |     |     |
| 165   | 170 | 175 |
| Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu |     |     |
| 180   | 185 | 190 |
| Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu |     |     |
| 195   | 200 | 205 |
| Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn |     |     |
| 210   | 215 | 220 |

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val  
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg  
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala Ala Leu His Ser Asp His Ala  
260 265 270

Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr Leu  
275 280 285

Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly  
290 295 300

Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys Glu Ile Val Met Ala Thr Gln  
305 310 315 320

Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly  
325 330 335

Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro  
340 345 350

Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro  
355 360 365

Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser  
370 375 380

Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp  
385 390 395 400

Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu  
405 410 415

Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr  
420 425 430

Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro  
435 440 445

Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly  
450 455 460

Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser Ser Gly Thr Glu Ser Ser Pro  
465 470 475 480

Gln Ser Pro Val Thr Pro Asp Gly Lys Arg Ser Pro Lys Gly Ile Lys  
485 490 495

Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser Gly Asn Phe Asn Thr  
500 505 510

Asp Ala Pro Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr  
515 520 525

Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Thr Lys Gly Gln Lys Cys  
530 535 540

Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Thr  
545 550 555 560

Trp Met Glu Asp Phe Gly Leu Gly Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln  
565 570 575

Trp Val Thr Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met  
 580 585 590

Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val  
 595 600 605

Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Ala Lys Gln Glu Glu Thr Ser Ala Leu  
 610 615 620

Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro  
 625 630 635 640

Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val Asp Gly Arg Met Leu  
 645 650 655

Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln  
 660 665 670

Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His Val Leu His Val Asn  
 675 680 685

Lys Phe Asn Pro Asn Cys Leu His Arg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn  
 690 695 700

Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn His Arg Val Met Glu  
 705 710 715 720

Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly  
 725 730 735

Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly  
 740 745 750

Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu

755                                      760                                      765  
 Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala  
 770                                      775                                      780  
 Glu Gln Glu Lys Arg Asp Lys Met Ala Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu  
 785                                      790                                      795                                      800  
 Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu Gly Phe Ser His Phe  
 805                                      810                                      815  
 Gly Asn Met Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys  
 820                                      825                                      830  
 Pro Met Glu Pro Gly Asp Ala Val Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Gly  
 835                                      840                                      845  
 Val Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Asn His Glu Leu Asp Gly Leu  
 850                                      855                                      860  
 Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser  
 865                                      870

<210> 21  
 <211> 5020  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (174)..(1277)  
 <223>

<400> 21  
 tgcagggcta gtctgttggc ctgacgtcag atgtcgcttt gacaaacgcc cccgggggct 60  
 gaggaaggct ctccgctgct ctgatgggcc agcccagtcg tggcccagct ccctggagag 120

gcatccgcat cctctgggct gagccgtagc tcctgtgacg ctgacttcca ggc atg 176  
Met  
1

agg tgg ctc ctg ccc tgg acg ctg gca gcc gtg gca gtc ctg agg gtg 224  
Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg Val  
5 10 15

ggc aac atc ctg gcc acg gcc ctc tct cca acc ccc aca aca atg acc 272  
Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Thr Met Thr  
20 25 30

ttc acc cca gca cca cta gag gaa acg act aca cgc ccc gaa ttc tgc 320  
Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Thr Arg Pro Glu Phe Cys  
35 40 45

aag tgg cca tgt gag tgc cca caa tcc cca cct cgc tgc cca ctg ggc 368  
Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly  
50 55 60 65

gtc agc cta atc aca gat ggc tgt gaa tgc tgt aag ata tgt gcc cag 416  
Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala Gln  
70 75 80

cag ctt ggg gac aac tgc aca gag gct gcc atc tgt gac cca cac cgg 464  
Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His Arg  
85 90 95

ggc ctc tac tgc gat tac agt ggg gat cgc ccg agg tac gca ata gga 512  
Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile Gly  
100 105 110

gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgt gtc ctg gat ggc gta cgc 560  
Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val Arg  
115 120 125

tac acc aat ggc gag tcc ttc caa ccc aac tgc agg tac aac tgt acc 608  
Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys Thr  
130 135 140 145

tgc att gat ggc acg gtg ggc tgc aca ccg ctg tgc cta agc ccc agg 656  
Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro Arg  
150 155 160

|   |      |
|---|------|
| ccc cca cgc ctc tgg tgc cgc cag ccc cgg cac gtg aga gtc cct ggc | 704  |
| Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro Gly |      |
| 165 170 175   |      |
| cag tgc tgt gag cag tgg gtg tgt gat gat gac gca agg aga cca cgc | 752  |
| Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro Arg |      |
| 180 185 190   |      |
| cag act gca ctg ttg gac acc aga gcc ttt gca gcg tca ggc gcc gtg | 800  |
| Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala Val |      |
| 195 200 205   |      |
| gag caa cgg tat gag aac tgc ata gcc tac act agt ccc tgg agc ccc | 848  |
| Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser Pro |      |
| 210 215 220 225   |      |
| tgc tct acc acc tgt ggc cta ggt atc tcc act cgg atc tct aac gtc | 896  |
| Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn Val |      |
| 230 235 240   |      |
| aat gcc cgg tgc tgg cca gag cag gaa agt cgc ctc tgc aac ctg cgg | 944  |
| Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu Arg |      |
| 245 250 255   |      |
| cca tgt gat gtg gac atc caa cta cac atc aag gca ggg aag aaa tgc | 992  |
| Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys Cys |      |
| 260 265 270   |      |
| ctg gct gtg tac cag cca gag gag gcc acg aac ttc act ctc gca ggc | 1040 |
| Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala Gly |      |
| 275 280 285   |      |
| tgt gtc agc aca cgc acc tac cga ccc aag tac tgc gga gtc tgt act | 1088 |
| Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys Thr |      |
| 290 295 300 305   |      |
| gac aat agg tgt tgc atc ccc tac aag tcc aag acc atc agt gtg gat | 1136 |
| Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Ser Val Asp |      |
| 310 315 320   |      |
| ttc cag tgt cca gag ggg cca ggt ttc tcc cgg cag gtc cta tgg att | 1184 |
| Phe Gln Cys Pro Glu Gly Pro Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp Ile |      |
| 325 330 335   |      |
| aat gct tgc ttc tgc aac ctg agc tgc agg aat cct aac gat atc ttt | 1232 |



|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |  |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|
| Asn   | Ala | Cys | Phe | Cys | Asn | Leu | Ser | Cys | Arg | Asn | Pro | Asn | Asp | Ile | Phe  |  |
|   | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |     |      |  |
| gct gac ttg gaa tct tac cct gac ttc gaa gag att gcc aat tag       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1277 |  |
| Ala   | Asp | Leu | Glu | Ser | Tyr | Pro | Asp | Phe | Glu | Glu | Ile | Ala | Asn |     |      |  |
|   | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |      |  |
| gtgggtgtgt ggctcagggt aaagtccat gctgcaaagc agccagccct ttgtgggtcca |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1337 |  |
| ggacttcaca attgagcctt attcatcta cttcctactc gattctgaat tcccagtttc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1397 |  |
| tgttcctgtt ttgacaatcg taatggccca ggagagtgtc gctcaggctc agacaatggg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1457 |  |
| ttcctccttg gggacattct acatcattcc aaggaaaaca catctctgac tgttcacaat |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1517 |  |
| ggaagcaaag cctggcccag ctagtctggc tccagcctgg gcaagttgtc agaagttgtg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1577 |  |
| atgggattgt ccaaggaaaa gcatcagctg aagaaccagt atcatgaagt cttcctcag  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1637 |  |
| atgccaagcc tagggatgct gggatccttt cagacagatg gatgggattg gggacacagg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1697 |  |
| aataagctat tattttacc ttgccaatg atactatcct gggatattct gcctaaaaca   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1757 |  |
| taccaaaagt gttcttggtc cactgatctg tatatcacia gtcaccaaac attttccagg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1817 |  |
| tgaggaccat agttgtgtca ttctgttttg ctattgaaaa tcattttaaa aagaaggaaa |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1877 |  |
| aaaaaaaaa gaaaagaaaa gaaagtcatt tcattaactt gggcactttc tcctctcacc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1937 |  |
| ccatattcta taaagggcta aacttgggtt cttgttgatc aggaatgtaa ttgagaagt  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 1997 |  |
| cttacttttg caggagatg gtagccctca attcatcccg tagatgggac aaggccagcc  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2057 |  |
| aatctttcaa gccatagctg ggcaggtcac tgaatctgct gctggccaag ttcttaggac |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2117 |  |
| aattagccaa aatctgggcc tctctctccc tagggttcat gggagttggt agggaccgta |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2177 |  |
| gagtgacttg tctgttgtct caaaaagtaa gatggaaaga tgttctcatg gcccttagaa |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2237 |  |
| gactcttttg aagtctacgc cagacctaac agaatatgtg catcaaaca acaagtggat  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2297 |  |
| caccctccca tggcctgggt gacctctagc agtcaccag tgactgtggt aaggccacag  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2357 |  |
| tagtccctgg acccaggaca aatctttttt gtttcagtga cctactttac agcctcagt  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2417 |  |

tctatgaaga aagttaactc agtttttctca tctgaagaca gaagtcgacc agccattcag 2477  
aatggggat ctatttagta gtggtaaacg ttaaagagtt tgtaagctaa agaaatattt 2537  
tttttcctaa gtgataatga ggttgttacc tatttttagag gtagaatttt ctgtcatcat 2597  
ccttttattg tgttctacat actaccatt gtctcaata ttggccacac atttactcat 2657  
tgaaacttgc tgataacaca gaggacttcc cttaatgatt tctgttcttg aactgtgaa 2717  
atatcaattc aaagaggcta ataagttcaa tcaaagtcac ctatctgaag actcatagcc 2777  
agagaagatt gccttcatat ttcccctttg cttctggacc ttgtaaacad gtcagggcag 2837  
gaaagcatac agaagtcagc agcttgccct cttagtattg gctctctagc ccctttcacg 2897  
taagaggaga gtgtgtctag gtactaagga tccaacctaa actggacaga aaagggcatg 2957  
tgcatatcc cctgtggctc ctctgcccct ggaatcagaa ctagcttaca gcatgctttt 3017  
atatgatgat tcagtttgcc ccacaccata catatgggca tatgggagaa ctatacacac 3077  
actcataaat ggatttgtaa gtaggaaagg ggacttgaga tttcccctcc ttctgcaac 3137  
ttcccaaagg cctggcctta tgcaaggcaa acagtgggtgc ttaagatgta ttttggaag 3197  
aaaatactat atatatatat tcctatTTTT ccttagaagc cttttcttcc aggatctcat 3257  
cttaacagta agaaatctc tcttaagaga ggcctagtat ttgagtaaa catatgttca 3317  
tatgtgtaca agtacttgta tgtaaataata agttaccact gtgggttatt aattaggtaa 3377  
attttatgtg gtatcatatt tgattttctt ctattggaaa aatctgcctt aacagctaac 3437  
tctgtaagaa cttccatagg agccataagc tagggcttc ccaggtatcc atcctctttt 3497  
gggaaactga gctgagcatc ttcaaccaa ggagttaggg tgatcattgg gaataggaga 3557  
aagggatggc cagggtagct ccatcgttat ttagaaacag acctggcata cagaacgacc 3617  
agaggaacca accttctttg aaccaaggga aaaagacttg gatgtaatat atagaagctt 3677  
tttctaatag tcagaaacag actttaattg tatggcctgg ttcaaggaaa gttaagaatg 3737  
tcattatcg ttaaaaacaa aagtccatta ttgatagctt atttggtgct aagccctacg 3797

gtgcattttg tccggctatc acttagcaga gccatgctca gtacacagtc tttctctatt 3857  
caataaatag aaacgctgaa gctcaaaggc actgaggagc tgaggctcag aagcatgttt 3917  
agtccactct atcagggggg gaagagatct tgacggaacc taaatgacta ctattggaaa 3977  
ctcatatttg aaagctttca gaagtccac cccacccca tcccagatg cttagaaact 4037  
aaagaagcaa tgaggatgag ctagccttca gtgaagaggt tcactactgc accaagagtg 4097  
aatgtcttag gtgtacttag tcattggaca gggagacctg agtgagtttg tgaacctgca 4157  
gcttactaaa ccttacaatg agcatttgga gagccaagac tgcttctcgg cgctttactg 4217  
acatggcttg cttaatcttc tcagtgagcc caagagtcag ggcgttacca ctgcccattt 4277  
tagggctgag aaagcaaat ctccaggagt taagtgattt gctcaagttt ttaaccaacc 4337  
gaggcactgc agataaactc cgaagcccag tgtcatgtaa catgcccattg ccatctctcc 4397  
ggacacgcag cccattttcc tgttcctaaa ccaaaggctc agagtcacca gaaccaactc 4457  
acaggacagt gcagaaattc taatgtcgag ggtgattaga gactgatcaa agaaagtaat 4517  
ttcaaatgat atgattgttt gtaagcacc tagttaattc tggactacat atgcatagag 4577  
attgtgaaga acattacagc ctgtgactat aacgttgact tctgtcattt ctttttaaag 4637  
acttgttttt tttttttact caaaggaccc acagtgacag ccctgaatgg ttgagaagca 4697  
ttgattagct gtgagtcctg catatgtatg tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tatttgatg 4757  
tacttatcta ttttcaaact gtgatttgtt atttaaatat tcctcctgcc attttgtaag 4817  
tgattacgca taaagaaaca cctttgaatg tcctaataaa ggagagctag cccttgggcg 4877  
gcctgtcaca ttttgccaca ttcctcattt ttctcatgat ctgtgtagca gggaatgtgt 4937  
ttgttcaacc atgatgagtt ttcattgttc aaattctttg ttacagctt ttctccttaa 4997  
agcaataaat catcagcaac agt 5020

&lt;211&gt; 367

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mouse

&lt;400&gt; 22

Met Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg  
 1 5 10 15

Val Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Thr Met  
 20 25 30

Thr Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Thr Arg Pro Glu Phe  
 35 40 45

Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu  
 50 55 60

Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala  
 65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His  
 85 90 95

Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile  
 100 105 110

Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val  
 115 120 125

Arg Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys  
 130 135 140

Thr Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro  
 145 150 155 160

Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro  
165 170 175

Gly Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro  
180 185 190

Arg Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala  
195 200 205

Val Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser  
210 215 220

Pro Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn  
225 230 235 240

Val Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu  
245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys  
260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala  
275 280 285

Gly Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys  
290 295 300

Thr Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Ser Val  
305 310 315 320

Asp Phe Gln Cys Pro Glu Gly Pro Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp  
325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile  
                   340                                  345                                  350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Glu Glu Ile Ala Asn  
           355                                  360                                  365

<210> 23  
 <211> 1580  
 <212> DNA  
 <213> Mouse

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (318).. (794)  
 <223>

<400> 23  
 ctgagaagga aaccgcatct tcagacttct gctcactcac gagaggagct aggggtcatcg 60  
 gaccacctaa atcctttcac atcgctccga ctgcccggaa cactcctcac cagtttctctc 120  
 agccacagcc ctacctgtga gctccggact tccccggctt tctgtggatg ctcaggcaga 180  
 ctgcagagac ctagcctagg acagcagtga gggggacact cctctcctct cctctcctct 240  
 ggtatcagcg tctcccccaa gggggacgag catggtgatt gtgccttgaa ggaccttggc 300  
 tctggatgtc tgagaag atg ctg gtc atg aag ctg ttc act tgc ttc tta 350  
                   Met Leu Val Met Lys Leu Phe Thr Cys Phe Leu  
                           1                          5                          10  
 cag gtc cta gct ggg ttg gct gtg cat tcc cag ggg gcc ctg tct gct 398  
 Gln Val Leu Ala Gly Leu Ala Val His Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala  
                   15                          20                          25  
 ggg aac aac tca aca gaa gtg gaa gtg gtg cct ttc aac gaa gtg tgg 446  
 Gly Asn Asn Ser Thr Glu Val Glu Val Val Pro Phe Asn Glu Val Trp  
                   30                          35                          40  
 ggt cgc agc tac tgt cgg ccc atg gag aag ctg gtg tac atc ttg gat 494  
 Gly Arg Ser Tyr Cys Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp  
           45                          50                          55

gaa tac cct gat gag gtg tct cac ata ttc agt ccg tcc tgt gtc ctt 542  
 Glu Tyr Pro Asp Glu Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu  
 60 65 70 75

ctg agt cgc tgt agt ggc tgc tgt ggt gat gaa ggt ctg cac tgt gtg 590  
 Leu Ser Arg Cys Ser Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val  
 80 85 90

ccg ata aag aca gcc aac atc act atg cag atc ttg aag att ccc ccc 638  
 Pro Ile Lys Thr Ala Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro  
 95 100 105

aat cgg gat cca cat ttc tat gtg gag atg aca ttt tct cag gat gtg 686  
 Asn Arg Asp Pro His Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val  
 110 115 120

ctc tgt gaa tgc aga cct att ctg gag acg aca aag gca gaa agg agg 734  
 Leu Cys Glu Cys Arg Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg  
 125 130 135

aaa acc aag ggg aag agg aag agg agt aga aac tca cag act gag gaa 782  
 Lys Thr Lys Gly Lys Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu  
 140 145 150 155

ccc cac ccg tga tgtcatttcc cggaggtaac cagccactca gaggagagcc 834  
 Pro His Pro

ccacaccag ctcacgtatt tattaccgtc accctctcag aaccctccct gctggtacct 894

accctctatt tattagccga ctggtccctg ctgaatgacg tgccccctcc aagataaggg 954

gcatggaagg acaagacgct caggaattca gtgccttaaa acagaacgag agagaaagaa 1014

agaagccagc cacggatctg tgggagcttc ggcttgggaa gaagcaagac atggacatgg 1074

cttacaagg ggcaagccgc accccagagg ccctggctct ccagggaact ggagaagaga 1134

agaggaggcc tagaacctgc cctgattccc agctccaccc agagagcagc tctggccccg 1194

gctgcattga aggcatgtag aggggaccca gtctactgta tcctggagat gggacaggac 1254

attcggctct ggagagcaga gcttgccctgt ggagtttgcc cttcagccta gaagtttatg 1314

cttaccctt tgcaaaggtc ctttgtcccc tctctggaac acaggcagag tggcctgggg 1374

ctgagcagag ggcaggctgg aggagcagta gcccgtaggac ttgaccgat acaagtctgg 1434  
 gttgtgtgtc ttcgtgttac agctacggga agtgagccga ctctggagg gcccttgacg 1494  
 cccaccggtt gtctctgccg ggactaactg ccaagccaga ttctcttgaa taaagcattc 1554  
 tagtctggaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1580

<210> 24

<211> 158

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 24

Met Leu Val Met Lys Leu Phe Thr Cys Phe Leu Gln Val Leu Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Ala Val His Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala Gly Asn Asn Ser Thr  
 20 25 30

Glu Val Glu Val Val Pro Phe Asn Glu Val Trp Gly Arg Ser Tyr Cys  
 35 40 45

Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp Glu Tyr Pro Asp Glu  
 50 55 60

Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu Leu Ser Arg Cys Ser  
 65 70 75 80

Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val Pro Ile Lys Thr Ala  
 85 90 95

Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro Asn Arg Asp Pro His  
 100 105 110



Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val Leu Cys Glu Cys Arg  
 115 120 125

Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg Lys Thr Lys Gly Lys  
 130 135 140

Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu Pro His Pro  
 145 150 155

<210> 25

<211> 2879

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (223).. (2124)

<223>

<400> 25

ggcacgaggg ccacccgagt cgccggcgtc gccacctgca cttggctctg gacccccgcg 60

gacagagccc cggccggccg ccgcttcccg ccgcctgccc tgcccacctg ccaggtatta 120

ccacttaaag aaaccctttt accggcaaac ctatgctaaa gagtataagt aacaaaggaa 180

accaaacagt tatctgtcaa gtaacaagca tttaatgaca ga atg gct cac ctt 234  
 Met Ala His Leu  
 1

aag cga cta gta aaa ttg cac att aaa aga cat tac cac aga aag ttc 282  
 Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr His Arg Lys Phe  
 5 10 15 20

tgg aag ctg ggt gca gtc atc ttt ttc ttt tta gta gtt ctg att tta 330  
 Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Leu Val Val Leu Ile Leu  
 25 30 35

atg caa aga gaa gta agt gtt cag tat tcc aag gag gaa tca aag atg 378  
 Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu Glu Ser Lys Met  
 40 45 50

|   |     |
|---|-----|
| gag agg aac ttg aaa aac aaa aac aaa atg ttg gat ttt atg ctc gaa | 426 |
| Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp Phe Met Leu Glu |     |
| 55 60 65  |     |
| gct gta aat aat att aaa gat gca atg cca aag atg caa ata gga gcg | 474 |
| Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met Gln Ile Gly Ala |     |
| 70 75 80  |     |
| ccc att aag gag aat atc gac gtc cgc gag aga ccc tgt ctg caa ggg | 522 |
| Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro Cys Leu Gln Gly |     |
| 85 90 95 100  |     |
| tac tac aca gcc gcg gag ttg aag ccg gtt ttt gat cgc cca cct cag | 570 |
| Tyr Tyr Thr Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp Arg Pro Pro Gln     |     |
| 105 110 115   |     |
| gat tct aac gca cct ggt gct tct ggc aag ccg ttt aag atc acc cac | 618 |
| Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Thr His |     |
| 120 125 130   |     |
| ctc agc ccg gag gag cag aag gag aaa gag cga ggg gaa acg aag cac | 666 |
| Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly Glu Thr Lys His |     |
| 135 140 145   |     |
| tgc ttc aac gcc ttt gca agt gac aga att tct ctg cac cgg gac ctt | 714 |
| Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu His Arg Asp Leu |     |
| 150 155 160   |     |
| ggg cct gac acc cga cca cct gaa tgt att gaa caa aaa ttt aag cgc | 762 |
| Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln Lys Phe Lys Arg |     |
| 165 170 175 180   |     |
| tgc ccg ccc ctg cct acc acc agt gtc ata ata gtc ttt cac aat gaa | 810 |
| Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val Phe His Asn Glu |     |
| 185 190 195   |     |
| gca tgg tcc acg ctg ctt agg acc gtc cac agt gtg ctc tat tct tca | 858 |
| Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val Leu Tyr Ser Ser |     |
| 200 205 210   |     |
| cct gcc ata ctg ctg aag gag atc att ttg gtg gat gat gct agt gta | 906 |
| Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp Asp Ala Ser Val |     |
| 215 220 225   |     |
| gac gac tac ctg cat gaa aag ctg gag gaa tac ata aaa cag ttt tct | 954 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Asp | Asp | Tyr | Leu | His | Glu | Lys | Leu | Glu | Glu | Tyr | Ile | Lys | Gln | Phe | Ser |      |
| 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |     |     |     |      |
| att | gtg | aaa | ata | gtc | agg | cag | caa | gaa | agg | aaa | ggc | ctg | atc | acc | gcg | 1002 |
| Ile | Val | Lys | Ile | Val | Arg | Gln | Gln | Glu | Arg | Lys | Gly | Leu | Ile | Thr | Ala |      |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     | 260 |      |
| cgg | ttg | cta | ggg | gca | gct | gta | gca | act | gcc | gag | acg | ctc | acg | ttc | tta | 1050 |
| Arg | Leu | Leu | Gly | Ala | Ala | Val | Ala | Thr | Ala | Glu | Thr | Leu | Thr | Phe | Leu |      |
|     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     | 275 |     |      |
| gat | gct | cac | tgt | gag | tgc | ttc | tat | ggc | tgg | ctg | gaa | cct | ctg | ctg | gcc | 1098 |
| Asp | Ala | His | Cys | Glu | Cys | Phe | Tyr | Gly | Trp | Leu | Glu | Pro | Leu | Leu | Ala |      |
|     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     | 290 |     |     |      |
| agg | ata | gct | gag | aac | tac | act | gcc | gtg | gtg | agt | cca | gac | atc | gca | tcc | 1146 |
| Arg | Ile | Ala | Glu | Asn | Tyr | Thr | Ala | Val | Val | Ser | Pro | Asp | Ile | Ala | Ser |      |
|     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     | 305 |     |     |     |      |
| ata | gat | cta | aac | aca | ttt | gaa | ttc | aac | aag | cct | tct | ccg | tac | gga | agc | 1194 |
| Ile | Asp | Leu | Asn | Thr | Phe | Glu | Phe | Asn | Lys | Pro | Ser | Pro | Tyr | Gly | Ser |      |
|     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |     |     |     |     |      |
| aac | cat | aac | cgt | gga | aat | ttt | gac | tgg | agc | ctt | tcc | ttt | ggc | tgg | gag | 1242 |
| Asn | His | Asn | Arg | Gly | Asn | Phe | Asp | Trp | Ser | Leu | Ser | Phe | Gly | Trp | Glu |      |
| 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |     |     | 340 |      |
| tca | ctt | cct | gat | cat | gag | aag | caa | aga | agg | aaa | gat | gaa | acc | tac | cca | 1290 |
| Ser | Leu | Pro | Asp | His | Glu | Lys | Gln | Arg | Arg | Lys | Asp | Glu | Thr | Tyr | Pro |      |
|     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |     |     | 355 |     |      |
| att | aag | acc | ccc | acc | ttt | gca | gga | ggc | ctt | ttt | tct | ata | tct | aaa | aaa | 1338 |
| Ile | Lys | Thr | Pro | Thr | Phe | Ala | Gly | Gly | Leu | Phe | Ser | Ile | Ser | Lys | Lys |      |
|     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     | 370 |     |     |     |      |
| tat | ttt | gag | cac | att | gga | agt | tac | gat | gaa | gaa | atg | gaa | atc | tgg | gga | 1386 |
| Tyr | Phe | Glu | His | Ile | Gly | Ser | Tyr | Asp | Glu | Glu | Met | Glu | Ile | Trp | Gly |      |
|     |     | 375 |     |     |     | 380 |     |     |     |     | 385 |     |     |     |     |      |
| ggg | gaa | aat | ata | gaa | atg | tca | ttc | cga | gtg | tgg | caa | tgt | ggg | ggg | cag | 1434 |
| Gly | Glu | Asn | Ile | Glu | Met | Ser | Phe | Arg | Val | Trp | Gln | Cys | Gly | Gly | Gln |      |
|     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |     |     |     |     |      |
| ttg | gag | att | atg | cct | tgc | tct | gtt | gtt | gga | cat | gtt | ttt | cgc | agc | aaa | 1482 |
| Leu | Glu | Ile | Met | Pro | Cys | Ser | Val | Val | Gly | His | Val | Phe | Arg | Ser | Lys |      |

| 405   | 410 | 415 | 420 |      |
|---|-----|-----|-----|------|
| agc cct cat acc ttc cca aaa ggc acg cag gtg att gct cgt aac caa |     |     |     | 1530 |
| Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile Ala Arg Asn Gln |     |     |     |      |
|   | 425 | 430 | 435 |      |
| gtt cgc ctt gca gag gtc tgg atg gac gaa tac aag gaa ata ttt tat |     |     |     | 1578 |
| Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys Glu Ile Phe Tyr |     |     |     |      |
|   | 440 | 445 | 450 |      |
| agg aga aac aca gat gca gca aaa atc gtt aag caa aaa tca ttt ggt |     |     |     | 1626 |
| Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln Lys Ser Phe Gly |     |     |     |      |
|   | 455 | 460 | 465 |      |
| gat ctt tcc aaa aga ttt gaa ata aag aaa cgc ctt cag tgt aaa aat |     |     |     | 1674 |
| Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu Gln Cys Lys Asn |     |     |     |      |
|   | 470 | 475 | 480 |      |
| ttt acc tgg tac ctg aac act att tac ccg gaa gcg tat gtg cca gac |     |     |     | 1722 |
| Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala Tyr Val Pro Asp |     |     |     |      |
|   | 485 | 490 | 495 | 500  |
| ctt aat cct gtt ata tct gga tat att aag agt gtg ggt caa cct tta |     |     |     | 1770 |
| Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val Gly Gln Pro Leu |     |     |     |      |
|   | 505 | 510 | 515 |      |
| tgt ctg gat gtt ggt gag aat aac cag gga ggc aaa cca ttg att ctg |     |     |     | 1818 |
| Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys Pro Leu Ile Leu |     |     |     |      |
|   | 520 | 525 | 530 |      |
| tac acg tgc cac ggc ctc ggg gga aat cag tac ttc gag tat tct gct |     |     |     | 1866 |
| Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe Glu Tyr Ser Ala |     |     |     |      |
|   | 535 | 540 | 545 |      |
| cag cgt gaa atc cgg cac aac atc cag aag gag ctg tgt ctt cat gct |     |     |     | 1914 |
| Gln Arg Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu Cys Leu His Ala |     |     |     |      |
|   | 550 | 555 | 560 |      |
| act cag ggt gtc gtc cag ctg aag gca tgt gtc tat aaa ggt cac agg |     |     |     | 1962 |
| Thr Gln Gly Val Val Gln Leu Lys Ala Cys Val Tyr Lys Gly His Arg |     |     |     |      |
|   | 565 | 570 | 575 | 580  |
| acc atc gcc cct gga gaa cag ata tgg gag att cgg aag gac caa ctt |     |     |     | 2010 |
| Thr Ile Ala Pro Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Arg Lys Asp Gln Leu |     |     |     |      |
|   | 585 | 590 | 595 |      |

|   |      |
|---|------|
| cta tat aat cca tta ttt aaa atg tgc ctt tca tca aat gga gag cat     | 2058 |
| Leu Tyr Asn Pro Leu Phe Lys Met Cys Leu Ser Ser Asn Gly Glu His     |      |
| 600 605 610   |      |
|   |      |
| cca aac tta gtg cca tgt gac gca aca gat cta ctc caa aaa tgg att     | 2106 |
| Pro Asn Leu Val Pro Cys Asp Ala Thr Asp Leu Leu Gln Lys Trp Ile     |      |
| 615 620 625   |      |
|   |      |
| ttt agc caa aat gaa taa gtgttcctta aaattaagga gttgaaaagg            | 2154 |
| Phe Ser Gln Asn Glu   |      |
| 630   |      |
|   |      |
| acatactctt cctcataaaa ctgtgactag gcatacactg tagttgttga aaattatgca   | 2214 |
| aaagcagcta attgtaactt attccaagtg catttcctta tttatatctt aagatgtcta   | 2274 |
| tgtagaaccg ctgcagaaac cctgggggtt ctgtctgaaa gcacagcaac tagaatacca   | 2334 |
| aagacgattc tgaaatgtcc agatgtagaa gagagatgtt tacagtgtga agaaaataat   | 2394 |
| ttccttagta aagtgaggtg tggttgtaca cttggggatc tacacacctg catccacaca   | 2454 |
| ctcacagctg aaaatgtttt ccctaatttt aggggcaata gaaaaagatt tgatactgta   | 2514 |
| ttttataac tatatagaaa tggatcaatg aaggccagtc atttggcctt tcggtacaaa    | 2574 |
| ccaggaactt tttatcgatc tagaattcat tgttttaaaa tccaggtaaa cttttgttgt   | 2634 |
| ctcttgttga cttgtctgtc aaatatattcc ttaaacaatga agttgataag gagaggacta | 2694 |
| tttttaacat ttaaattttt ggaaaattta caaatatttt ttagaagccc actccacttg   | 2754 |
| atgcacatga gtcttcccca aatagctttt ctgaagtac tatactgtgt gttttctcag    | 2814 |
| agtacttttt aaaaaataaa taaactttat aaattattag ctgttaaaaa aaaaaaaaaa   | 2874 |
| aaaaa   | 2879 |

<210> 26  
 <211> 633  
 <212> PRT  
 <213> Mouse

&lt;400&gt; 26

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr  
 1 5 10 15

His Arg Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Leu Val  
 20 25 30

Val Leu Ile Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu  
 35 40 45

Glu Ser Lys Met Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp  
 50 55 60

Phe Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met  
 65 70 75 80

Gln Ile Gly Ala Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro  
 85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp  
 100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe  
 115 120 125

Lys Ile Thr His Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly  
 130 135 140

Glu Thr Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu  
 145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln  
 165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val  
180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val  
195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp  
210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Asp Tyr Leu His Glu Lys Leu Glu Glu Tyr Ile  
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Gln Glu Arg Lys Gly  
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Ala Thr Ala Glu Thr  
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu  
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro  
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser  
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser  
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp  
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser  
355 360 365

Ile Ser Lys Lys Tyr Phe Glu His Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met  
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln  
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val  
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile  
420 425 430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys  
435 440 445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln  
450 455 460

Lys Ser Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu  
465 470 475 480

Gln Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala  
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val  
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys  
515 520 525

Pro Leu Ile Leu Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe



530

535

540

Glu Tyr Ser Ala Gln Arg Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu  
 545 550 555 560

Cys Leu His Ala Thr Gln Gly Val Val Gln Leu Lys Ala Cys Val Tyr  
 565 570 575

Lys Gly His Arg Thr Ile Ala Pro Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Arg  
 580 585 590

Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Leu Phe Lys Met Cys Leu Ser Ser  
 595 600 605

Asn Gly Glu His Pro Asn Leu Val Pro Cys Asp Ala Thr Asp Leu Leu  
 610 615 620

Gln Lys Trp Ile Phe Ser Gln Asn Glu  
 625 630

<210> 27  
 <211> 5540  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (144)..(1838)  
 <223>

<400> 27  
 aattgcttcc ggggagttgc gagggagcga gggggaataa aggacccgcg aggaagggcc 60  
 cgcggatggc gcgtccctga gggtcgtggc gagttcgcg agcgtgggaa ggagcggacc 120  
 ctgctctccc cgggctgcgg gcc atg gcc acg gcg gag cgg aga gcc ctc ggc 173  
 Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly  
 1 5 10

|   |     |
|---|-----|
| atc ggc ttc cag tgg ctc tct ttg gcc act ctg gtg ctc atc tgc gcc | 221 |
| Ile Gly Phe Gln Trp Leu Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala |     |
| 15 20 25  |     |
| ggg caa ggg gga cgc agg gag gat ggg ggt cca gcc tgc tac ggc gga | 269 |
| Gly Gln Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly |     |
| 30 35 40  |     |
| ttt gac ctg tac ttc att ttg gac aaa tca gga agt gtg ctg cac cac | 317 |
| Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His |     |
| 45 50 55  |     |
| tgg aat gaa atc tat tac ttt gtg gaa cag ttg gct cac aaa ttc atc | 365 |
| Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile |     |
| 60 65 70  |     |
| agc cca cag ttg aga atg tcc ttt att gtt ttc tcc acc cga gga aca | 413 |
| Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr |     |
| 75 80 85 90   |     |
| acc tta atg aaa ctg aca gaa gac aga gaa caa atc cgt caa ggc cta | 461 |
| Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu |     |
| 95 100 105  |     |
| gaa gaa ctc cag aaa gtt ctg cca gga gga gac act tac atg cat gaa | 509 |
| Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu |     |
| 110 115 120   |     |
| gga ttt gaa agg gcc agt gag cag att tat tat gaa aac aga caa ggg | 557 |
| Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly |     |
| 125 130 135   |     |
| tac agg aca gcc agc gtc atc att gct ttg act gat gga gaa ctc cat | 605 |
| Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His |     |
| 140 145 150   |     |
| gaa gat ctc ttt ttc tat tca gag agg gag gct aat agg tct cga gat | 653 |
| Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp |     |
| 155 160 165 170   |     |
| ctt ggt gca att gtt tac tgt gtt ggt gtg aaa gat ttc aat gag aca | 701 |
| Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr |     |
| 175 180 185   |     |

|   |      |
|---|------|
| cag ctg gcc cgg att gcg gac agt aag gat cat gtg ttt ccc gtg aat<br>Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn<br>190 195 200     | 749  |
| gac ggc ttt cag gct ctg caa ggc atc atc cac tca att ttg aag aag<br>Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys<br>205 210 215     | 797  |
| tcc tgc atc gaa att cta gca gct gaa cca tcc acc ata tgt gca gga<br>Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly<br>220 225 230     | 845  |
| gag tca ttt caa gtt gtc gtg aga gga aac ggc ttc cga cat gcc cgc<br>Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg<br>235 240 245 250 | 893  |
| aac gtg gac agg gtc ctc tgc agc ttc aag atc aat gac tcg gtc aca<br>Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr<br>255 260 265     | 941  |
| ctc aat gag aag ccc ttt tct gtg gaa gat act tat tta ctg tgt cca<br>Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro<br>270 275 280     | 989  |
| gcg cct atc tta aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctc cag gtc agc<br>Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser<br>285 290 295     | 1037 |
| atg aac gat ggc ctc tct ttt atc tcc agt tct gtc atc atc acc acc<br>Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr<br>300 305 310     | 1085 |
| aca cac tgt tct gac ggt tcc atc ctg gcc atc gcc ctg ctg atc ctg<br>Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu<br>315 320 325 330 | 1133 |
| ttc ctg ctc cta gcc ctg gct ctc ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc tgc<br>Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys<br>335 340 345     | 1181 |
| tgc act gtg att atc aag gag gtc cct cca ccc cct gcc gag gag agt<br>Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser<br>350 355 360     | 1229 |
| gag gaa gaa gat gat gat ggt ctg cct aag aaa aag tgg cca acg gta   | 1277 |

|   |      |
|---|------|
| Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val |      |
| 365 370 375   |      |
| gac gcc tct tat tat ggt ggg aga ggc gtt gga ggc att aaa aga atg | 1325 |
| Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met |      |
| 380 385 390   |      |
| gag gtt cgt tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggt gct aag ttg | 1373 |
| Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu |      |
| 395 400 405 410   |      |
| gaa aag gca aag aat gca aga gtc aag atg ccg gag cag gaa tat gaa | 1421 |
| Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu |      |
| 415 420 425   |      |
| ttc cct gag ccg cga aat ctc aac aac aat atg cgt cgg cct tct tcc | 1469 |
| Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser |      |
| 430 435 440   |      |
| ccc cgg aag tgg tac tct cca atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg tgg | 1517 |
| Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp |      |
| 445 450 455   |      |
| gtc cta ctg agg aaa gga tat gat cgt gtg tct gtg atg cgt cca cag | 1565 |
| Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln |      |
| 460 465 470   |      |
| cca gga gac acg ggg cgc tgc atc aac ttc acc agg gtc aag aac aac | 1613 |
| Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Asn |      |
| 475 480 485 490   |      |
| cag cca gcc aag tac cca ctc aac aac gcc tac cac acc tcc tcg ccg | 1661 |
| Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn Asn Ala Tyr His Thr Ser Ser Pro |      |
| 495 500 505   |      |
| cct cct gcc ccc atc tac act ccc cca cct cct gcg ccc cac tgc cct | 1709 |
| Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro |      |
| 510 515 520   |      |
| ccc ccg ccc ccc agc gcc cct acc cct ccc atc ccg tcc cca cct tcc | 1757 |
| Pro Pro Pro Pro Ser Ala Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser |      |
| 525 530 535   |      |
| acc ctt ccc cct cct ccc cag gct cca cct ccc aac agg gca cct cct | 1805 |
| Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro |      |

| 540  | 545 | 550 |      |
|--|-----|-----|------|
| ccc tcc cgc cct cct cca agg cct tct gtc tag agcccaaagt tccctgctctg |     |     | 1858 |
| Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val                            |     |     |      |
| 555  | 560 |     |      |
| ggctctctca gaaacttcag gagatgtag aacaagtctt tccagttaga gaagaggagt   |     |     | 1918 |
| ggtgataaag cccactgacc ttcacacatt ctaaaaattg gttggcaatg ccagtatacc  |     |     | 1978 |
| aacaatcatg atcagctgaa agaaacagat attttaaatt gccagaaaac aaatgatgag  |     |     | 2038 |
| gcaactacag tcagatttat agccagccat ctatcacctc tagaaggttc cagagacagt  |     |     | 2098 |
| gaaactgcaa gatgctctca acaggattat gtctcatgga gaccagtaag aaaatcattt  |     |     | 2158 |
| atctgaaggt gaaatgcaga gttggataag aaatacattg ctgggtttct aaaatgctgc  |     |     | 2218 |
| cttctgcct ctactccacc tccatccctg gactttggac ctttggccta ggagcctaag   |     |     | 2278 |
| gaccttcacc cctgtgcacc acccaagaaa gaggaaaact ttgcctacaa ctttggaaat  |     |     | 2338 |
| gctgggggtcc ctgggtgtgt aagaaactca acatcagacg ggtatgcaga aggatgttct |     |     | 2398 |
| tctgggattt gcaggtacat aaaaaatgta tggcatcttt tccttgcaaa ttcttccagt  |     |     | 2458 |
| ttccaagtga gaaggggagc aggtgtttac tgatggaaaa ggtatgttgc tatgttgatg  |     |     | 2518 |
| tgtaagtga atcagttgtg tgcaatagac aggggcgtat tcatgggagc atcagccagt   |     |     | 2578 |
| ttctaaaacc cacaggccat cagcagctag aggtggctgg ctttggccag acatggaccc  |     |     | 2638 |
| taaatcaaca gacaatggca ttgtcgaaga gcaacctgtt aatgaatcat gttaaaaatc  |     |     | 2698 |
| aaggtttggc ttcagtttaa atcacttgag gtatgaagtt tatcctgttt tccagagata  |     |     | 2758 |
| aacataagtt gatcttccca aaataccatc attaggacct atcacacaat atcactagtt  |     |     | 2818 |
| ttttttgttt gtttgttttt tgtttttttt ctttgtaaag ccatgcacca cagacttctg  |     |     | 2878 |
| ggcagagctg agagacaatg gtcctgacat aataaggatc tttgattaac ccccataagg  |     |     | 2938 |
| catgtgtgtg tatacaaata tacttctctt tggtttttcg acatagaacc tcagctgtta  |     |     | 2998 |
| accaagggga aatacatcag atctgcaaca cagaaatgct ctgcctgaaa tttccaccat  |     |     | 3058 |

gcctaggact caccocatth atccaggtct ttctggatct gtttaatcaa taagccctat 3118  
aatcacttgc taaacactgg gcttcacac ccaggataa aaacagagat cattgtcttg 3178  
gacctcctgc atcagcctat tcaaaattat ctctctctct agctttccac aaatcctaaa 3238  
attcctgtcc caagccaccc aaattctcag atcttttctg gaacaaggca gaatataaaa 3298  
taaataataca tttagtggct tgggctatgg tctccaaaga tccttcaaaa atacatcaag 3358  
ccagcttcat tcaactactt tacttagaac agagatataa gggcctggga tgcatttatt 3418  
ttatcaatac caatttttgt ggccatggca gacattgcta atcaatcaca gcactatttc 3478  
ctattaagcc cactgatttc ttcacaatcc ttctcaaatt acaattccaa agagccgcca 3538  
ctcaacagtc agatgaaccc aacagtcaga tgagagaaat gaaccctact tgctatctct 3598  
atcttagaaa gcaaaaacaa acaggagttt ccaggagaaa tgggaaagcc agggggcata 3658  
aaaggtacag tcaggggaaa atagatctag gcagagtgcc ttagtcagg accacgggag 3718  
ctgaatctgc agtgccaaca ccaaactgac acatctccag gtgtacctcc aaccctagcc 3778  
ttctcccaca gctgcctaca acagagtctc ccagccttct cagagagcta aaaccagaaa 3838  
tttccagact catgaaagca acccccagc ctctcccaa cctgcccga ttgtctaatt 3898  
tttagaacac taggtttctt ctttcatgta gttcctcata agcaggggccc agaatacttc 3958  
agccacctgc agtgacattg ctggaccctt gaaaaccatt ccataggaga atgggttccc 4018  
caggctcaca gtgtagagac attgagccca tcacaactgt tttgactgct ggcagtctaa 4078  
aacagtccac ccaccccatg gcactgccgc gtgattcccg cggccattca gaagttcaag 4138  
ccgagatgct gacgttgctg agcaacgaga tggtagcat cagtgcaaat gcaccattca 4198  
gcacatcagt catatgccca gtgcagttac aagatgttgt ttcggcaaag cattttgatg 4258  
gaatagggaa ctgcaaagt atgatgattt tgaaaaggct cagcaggatt tgttcttaaa 4318  
ccgactcagt gtgtcatccc cggttattta gaattacagt taagaaggag aaacttctat 4378

aagactgtat gaacaaggtg atatcttcat agtgggctat tacaggcagg aaaatgtttt 4438  
aactggttta caaaatccat caatacttgt gtcattccct gtaaaaggca ggagacatgt 4498  
gattatgatac aggaactgc acaaaattat tgttttcagc ccccggtgta ttgtcctttt 4558  
gaactgtttt tttttatta aagccaaatt tgtgttgtat atattcgtat tccatgtggt 4618  
agatggaagc atttcctatc cagtgtgaat aaaaagaaca gttgtagtaa attattataa 4678  
agccgatgat atttcatggc aggttattct accaagctgt gcttgttggt ttttcccatg 4738  
actgtattgc ttttataaat gtacaaatag ttactgaaat gacgagacc tttgttgcac 4798  
agcattaata agaacctga taagaacat attctgttga cagccagctc acagtttctt 4858  
gcctgaagct tgggtcaccc tccagtgaga cacaagatct ctcttttacc aaagttgaga 4918  
acagagctgg tggattaatt aatagtcttc gatattctggc catgggtaac ctcatgttaa 4978  
ctatcatcag aatgggcaga gatgatcttg aagtgtcaca tacactaaag tccaaacact 5038  
atgtcagatg ggggtaaaat ccattaaaga acaggaaaaa ataattataa gatgataagc 5098  
aaatgtttca gcccaatgtc aaccagttta aaaaaaaaaa taatgctgtg taaaatggtt 5158  
gaattagttt gcaaactata taaagacata tgcagtaaaa agtctgttaa tgcacatcct 5218  
gtgggaatgg agtgttctaa ccaattgcct tttcttgta tctgagctct cctatattat 5278  
catactcaga taaccaaatt aaaagaatta gaatatgatt ttaatacac ttaacattaa 5338  
actcttctaa ctttcttctt tctgtgataa ttcagaagat agttatggat cttcaatgcc 5398  
tctgagtcac tgttataaaa aatcagttat cactatacca tgctatagga gactgggcaa 5458  
aacctgtaca atgacaacc tggaagttgc tttttttaaa aaaataataa atttcttaaa 5518  
tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5540

<210> 28  
<211> 564  
<212> PRT  
<213> human

&lt;400&gt; 28

Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly Ile Gly Phe Gln Trp Leu  
1 5 10 15

Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala Gly Gln Gly Gly Arg Arg  
20 25 30

Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile  
35 40 45

Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr  
50 55 60

Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met  
65 70 75 80

Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr  
85 90 95

Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val  
100 105 110

Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser  
115 120 125

Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val  
130 135 140

Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr  
145 150 155 160

Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr  
165 170 175



Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala  
180 185 190

Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu  
195 200 205

Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu  
210 215 220

Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val  
225 230 235 240

Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu  
245 250 255

Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe  
260 265 270

Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu  
275 280 285

Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser  
290 295 300

Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr Thr His Cys Ser Asp Gly  
305 310 315 320

Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu  
325 330 335

Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys  
340 345 350

Glu Val Pro Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp  
355 360 365

Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly  
370 375 380

Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu  
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala  
405 410 415

Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn  
420 425 430

Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser  
435 440 445

Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly  
450 455 460

Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg  
465 470 475 480

Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Asn Gln Pro Ala Lys Tyr Pro  
485 490 495

Leu Asn Asn Ala Tyr His Thr Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr  
500 505 510

Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala  
515 520 525

Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro  
 530 535 540

Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro  
 545 550 555 560

Arg Pro Ser Val

<210> 29  
 <211> 1433  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (148).. (900)  
 <223>

<400> 29  
 tgtgtgtgtg tgtgtgtgag cgcgcgcgcg cgcgcgcgtg tgtactcgtg cgtgtgcctg 60  
 tgtgtgcctg ggagtgacct cacagctgcc ggaacataaa gactcacagg tccgcctccc 120  
 aggctcaaag ctggctctgc agggggac atg aga ggc aca ccg aag acc cac ctc 174  
 Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu  
 1 5  
 ctg gcc ttc tcc ctc ctc tgc ctc ctc tca aag gtg cgt acc cag ctg 222  
 Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu  
 10 15 20 25  
 tgc ccg aca cca tgt acc tgc ccc tgg cca cct ccc cga tgc ccg ctg 270  
 Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu  
 30 35 40  
 gga gta ccc ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgc cgg gta tgt gca 318  
 Gly Val Pro Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala  
 45 50 55  
 cgg cgg ctg ggg gag ccc tgc gac caa ctc cac gtc tgc gac gcc agc 366  
 Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser

| 60  | 65 | 70 |     |
|---|----|----|-----|
| cag ggc ctg gtc tgc cag ccc ggg gca gga ccc ggt ggc cgg ggg gcc<br>Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala<br>75 80 85        |    |    | 414 |
| ctg tgc ctc ttg gca gag gac gac agc agc tgt gag gtg aac ggc cgc<br>Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg<br>90 95 100 105   |    |    | 462 |
| ctg tat cgg gaa ggg gag acc ttc cag ccc cac tgc agc atc cgc tgc<br>Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys<br>110 115 120     |    |    | 510 |
| cgc tgc gag gac ggc ggc ttc acc tgc gtg ccg ctg tgc agc gag gat<br>Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp<br>125 130 135     |    |    | 558 |
| gtg cgg ctg ccc agc tgg gac tgc ccc cac ccc agg agg gtc gag gtc<br>Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val<br>140 145 150     |    |    | 606 |
| ctg ggc aag tgc tgc cct gag tgg gtg tgc ggc caa gga ggg gga ctg<br>Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Gly Leu<br>155 160 165     |    |    | 654 |
| ggg acc cag ccc ctt cca gcc caa gga ccc cag ttt tct ggc ctt gtc<br>Gly Thr Gln Pro Leu Pro Ala Gln Gly Pro Gln Phe Ser Gly Leu Val<br>170 175 180 185 |    |    | 702 |
| tct tcc ctg ccc cct ggt gtc ccc tgc cca gaa tgg agc acg gcc tgg<br>Ser Ser Leu Pro Pro Gly Val Pro Cys Pro Glu Trp Ser Thr Ala Trp<br>190 195 200     |    |    | 750 |
| gga ccc tgc tgc acc acc tgt ggg ctg ggc atg gcc acc cgg gtg tcc<br>Gly Pro Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Met Ala Thr Arg Val Ser<br>205 210 215     |    |    | 798 |
| aac cag aac cgc ttc tgc cga ctg gag acc cag cgc cgc ctg tgc ctg<br>Asn Gln Asn Arg Phe Cys Arg Leu Glu Thr Gln Arg Arg Leu Cys Leu<br>220 225 230     |    |    | 846 |
| tcc agg ccc tgc cca ccc tcc agg ggt cgc agt cca caa aac agt gcc<br>Ser Arg Pro Cys Pro Pro Ser Arg Gly Arg Ser Pro Gln Asn Ser Ala<br>235 240 245     |    |    | 894 |

ttc tag agccgggctg ggaatgggga cacggtgtcc accatcccca gctggtggcc 950  
 Phe  
 250  
  
 ctgtgcctgg gccctgggct gatggaagat ggtccgtgcc caggcccttg gctgcaggca 1010  
 acacttttagc ttgggtccac catgcagaac accaatatta acacgctgcc tggctgtgtct 1070  
 ggatcccgag gtatggcaga ggtgcaagac ctagtcccct ttcctctaac tctactgccta 1130  
 ggaggctggc caaggtgtcc agggctcctct agcccactcc ctgcctacac acacagccta 1190  
 tatcaaacat gcacacgggc gagctttctc tccgacttcc cctgggcaag agatgggaca 1250  
 agcagtcctt taatattgag gctgcagcag gtgctgggct ggactggcca ttttctggg 1310  
 ggtaggatga agagaaggca cacagagatt ctggatctcc tgcctccttt tctggagttt 1370  
 gtaaaattgt tcctgaatac aagcctatgc gtgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1430  
 aaa 1433

<210> 30  
 <211> 250  
 <212> PRT  
 <213> human

<400> 30

Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys  
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys  
 20 25 30

Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly Val Pro Leu Val Leu Asp  
 35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys  
 50 55 60

Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro  
 65 70 75 80

Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp  
 85 90 95

Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr  
 100 105 110

Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe  
 115 120 125

Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp  
 130 135 140

Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu  
 145 150 155 160

Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Gly Leu Gly Thr Gln Pro Leu Pro Ala  
 165 170 175

Gln Gly Pro Gln Phe Ser Gly Leu Val Ser Ser Leu Pro Pro Gly Val  
 180 185 190

Pro Cys Pro Glu Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr Cys  
 195 200 205

Gly Leu Gly Met Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys Arg  
 210 215 220

Leu Glu Thr Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Pro Pro Ser  
 225 230 235 240



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Gly | Pro | Pro | Ala | Lys | Lys | Ala | Ala | Val | Pro | Ala | Lys | Arg | Val | Gly |     |  |
|     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |  |
| ctg | cct | cct | ggg | aag | gct | gca | gcc | aaa | gca | tca | gag | agt | agc | agc | agt | 441 |  |
| Leu | Pro | Pro | Gly | Lys | Ala | Ala | Ala | Lys | Ala | Ser | Glu | Ser | Ser | Ser | Ser |     |  |
|     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |
| gaa | gag | tcc | aga | gat | gat | gat | gat | gag | gag | gac | caa | aag | aaa | cag | cct | 489 |  |
| Glu | Glu | Ser | Arg | Asp | Asp | Asp | Asp | Glu | Glu | Asp | Gln | Lys | Lys | Gln | Pro |     |  |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     | 145 |     |  |
| gtc | cag | aag | gga | gtt | aag | ccc | caa | gcc | aag | gca | gcc | aaa | gct | cct | cct | 537 |  |
| Val | Gln | Lys | Gly | Val | Lys | Pro | Gln | Ala | Lys | Ala | Ala | Lys | Ala | Pro | Pro |     |  |
|     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     |     | 160 |     |     |  |
| aag | aag | gcc | aag | agc | tct | gat | tct | gat | tct | gac | tca | agc | tcc | gag | gat | 585 |  |
| Lys | Lys | Ala | Lys | Ser | Ser | Asp | Ser | Asp | Ser | Asp | Ser | Ser | Ser | Ser | Glu | Asp |  |
|     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |     |     |  |
| gag | cca | cca | aag | aac | cag | aag | cca | aag | ata | aca | cct | gtg | aca | gtt | aaa | 633 |  |
| Glu | Pro | Pro | Lys | Asn | Gln | Lys | Pro | Lys | Ile | Thr | Pro | Val | Thr | Val | Lys |     |  |
|     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |  |
| gct | cag | act | aaa | gcc | cct | ccc | aaa | cca | gct | cga | gca | gca | cct | aaa | ata | 681 |  |
| Ala | Gln | Thr | Lys | Ala | Pro | Pro | Lys | Pro | Ala | Arg | Ala | Ala | Pro | Lys | Ile |     |  |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |
| gcc | aat | ggt | aaa | gca | gcc | agt | agc | agc | agt | agc | agc | agc | agc | agc | agt | 729 |  |
| Ala | Asn | Gly | Lys | Ala | Ala | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser |     |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     | 225 |     |  |
| agc | agt | gat | gac | tca | gag | gag | gag | aag | gca | gca | gcc | acc | ccc | aag | aag | 777 |  |
| Ser | Ser | Asp | Asp | Ser | Glu | Glu | Glu | Lys | Ala | Ala | Ala | Thr | Pro | Lys | Lys |     |  |
|     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |     |  |
| act | gta | cct | aaa | aag | caa | gtt | gtg | gcc | aaa | gcc | cca | gtg | aaa | gca | gct | 825 |  |
| Thr | Val | Pro | Lys | Lys | Gln | Val | Val | Ala | Lys | Ala | Pro | Val | Lys | Ala | Ala |     |  |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |  |
| acc | acc | cct | acc | cgg | aag | agt | tct | agc | agt | gag | gat | tcc | tcc | agt | gac | 873 |  |
| Thr | Thr | Pro | Thr | Arg | Lys | Ser | Ser | Ser | Ser | Glu | Asp | Ser | Ser | Ser | Asp |     |  |
|     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |  |
| gag | gaa | gag | gag | caa | aaa | aaa | ccc | atg | aaa | aat | aaa | cca | ggt | ccc | tac | 921 |  |
| Glu | Glu | Glu | Glu | Gln | Lys | Lys | Pro | Met | Lys | Asn | Lys | Pro | Gly | Pro | Tyr |     |  |



| 275   | 280 | 285 |      |
|---|-----|-----|------|
| agt tac gcc ccc ccg cct tct gct ccc cca cca aag aag tct ctg gga |     |     | 969  |
| Ser Tyr Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Pro Pro Lys Lys Ser Leu Gly |     |     |      |
| 290   | 295 | 300 | 305  |
| acc cag cct ccc aag aag gct gtg gag aag cag cag cct gtg gaa agc |     |     | 1017 |
| Thr Gln Pro Pro Lys Lys Ala Val Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu Ser |     |     |      |
|   | 310 | 315 | 320  |
| agt gaa gac agc agt gat gag tct gat tca agt tct gaa gaa gag aag |     |     | 1065 |
| Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys |     |     |      |
|   | 325 | 330 | 335  |
| aaa ccc cca act aag gca gta gtc tct aaa gca acc act aaa cca cct |     |     | 1113 |
| Lys Pro Pro Thr Lys Ala Val Val Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro Pro |     |     |      |
|   | 340 | 345 | 350  |
| cca gca aag aaa gca gca gag agc tct tca gac agc tca gac tct gac |     |     | 1161 |
| Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp |     |     |      |
|   | 355 | 360 | 365  |
| agc tct gag gat gat gaa gct cct tct aag cca gct ggt acc acc aag |     |     | 1209 |
| Ser Ser Glu Asp Asp Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr Lys |     |     |      |
| 370   | 375 | 380 | 385  |
| aat tct tca aat aag cca gct gtc acc acc aag tca cct gca gtg aag |     |     | 1257 |
| Asn Ser Ser Asn Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val Lys |     |     |      |
|   | 390 | 395 | 400  |
| cca gct gca gcc ccc aag caa cct gtg ggc ggt ggc cag aag ctt ctg |     |     | 1305 |
| Pro Ala Ala Ala Pro Lys Gln Pro Val Gly Gly Gly Gln Lys Leu Leu |     |     |      |
|   | 405 | 410 | 415  |
| acg aga aag gct gac agc agc tcc agc gag gaa gag agc agc tcc agt |     |     | 1353 |
| Thr Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser Ser |     |     |      |
|   | 420 | 425 | 430  |
| gag gag gag aag aca aag aag atg gtg gcc acc act aag ccc aag gcg |     |     | 1401 |
| Glu Glu Glu Lys Thr Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys Ala |     |     |      |
|   | 435 | 440 | 445  |
| act gcc aaa gca gct cta tct ctg cct gcc aag cag gct cct cag ggt |     |     | 1449 |
| Thr Ala Lys Ala Ala Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Gly |     |     |      |
| 450   | 455 | 460 | 465  |

|   |      |
|---|------|
| agt agg gac agc agc tct gat tca gac agc tcc agc agt gag gag gag     | 1497 |
| Ser Arg Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu     |      |
| 470 475 480   |      |
| <br>gaa gag aag aca tct aag tct gca gtt aag aag aag cca cag aag gta | 1545 |
| Glu Glu Lys Thr Ser Lys Ser Ala Val Lys Lys Lys Pro Gln Lys Val     |      |
| 485 490 495   |      |
| <br>gca gga ggt gca gcc cct tcc aag cca gcc tct gca aag aaa gga aag | 1593 |
| Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly Lys     |      |
| 500 505 510   |      |
| <br>gct gag agc agc aac agt tct tct tct gat gac tcc agt gag gaa gag | 1641 |
| Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu Glu     |      |
| 515 520 525   |      |
| <br>gaa gag aag ctc aag ggc aag ggc tct cca aga cca caa gcc ccc aag | 1689 |
| Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Gly Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro Lys     |      |
| 530 535 540 545   |      |
| <br>gcc aat ggc acc tct gca ctg act gcc cag aat gga aaa gca gct aag | 1737 |
| Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala Lys     |      |
| 550 555 560   |      |
| <br>aac agt gag gag gag gaa gaa gaa aag aaa aag gcg gca gtg gta gtt | 1785 |
| Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val Val     |      |
| 565 570 575   |      |
| <br>tcc aaa tca ggt tca tta aag aag cgg aag cag aat gag gct gcc aag | 1833 |
| Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala Lys     |      |
| 580 585 590   |      |
| <br>gag gca gag act cct cag gcc aag aag ata aag ctt cag acc cct aac | 1881 |
| Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro Asn     |      |
| 595 600 605   |      |
| <br>aca ttt cca aaa agg aag aaa gga gaa aaa agg gca tca tcc cca ttc | 1929 |
| Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro Phe     |      |
| 610 615 620 625   |      |
| <br>cga agg gtc agg gag gag gaa att gag gtg gat tca cga gtt gcg gac | 1977 |
| Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp     |      |
| 630 635 640   |      |

aac tcc ttt gat gcc aag cga ggt gca gcc gga gac tgg gga gag cga 2025  
 Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg  
                   645                                  650                                  655

gcc aat cag gtt ttg aag ttc acc aaa ggc aag tcc ttt cgg cat gag 2073  
 Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu  
                   660                                  665                                  670

aaa acc aag aag aag cgg ggc agc tac cgg gga ggc tca atc tct gtc 2121  
 Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser Val  
                   675                                  680                                  685

cag gtc aat tct att aag ttt gac agc gag tga cctgaggcca tcttcggtga 2174  
 Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu  
                   690                                  695

agcaagggtg atgatcggag actacttact ttctccagtg gacctgggaa cctcaggtc 2234

tctaggtgag ggtcttgatg aggacagaag tttagagtag gtcctaagac tttacagtgt 2294

aacatcctct ctggtccttt tctgtgttcc tagttttgta cagacttggt tttgagtgtt 2354

gagtagcagg gacaaaataa gggaatgtta ttttttaaga aaattcattt tcattgttgt 2414

ctccttcctt ttctgtgaaa gtcttcatac tgagaaattt gtatatattta tattaatatca 2474

cttactattg aaaaaaaaaa aggaattc 2502

<210> 32

<211> 699

<212> PRT

<213> human

<400> 32

Met Ala Asp Ala Gly Ile Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro  
 1                                  5                                  10                                  15

Leu Val Leu Gly Phe Leu Arg Asp Asn Gln Leu Ser Glu Val Ala Asn  
                   20                                  25                                  30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser

35                                      40                                      45  
 Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Ala Lys Val Pro  
 50                                      55                                      60  
 Glu Arg Lys Leu Gln Ala Asn Gly Pro Val Ala Lys Lys Ala Lys Lys  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Lys Ala Ser Ser Ser Asp Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu  
 85                                      90                                      95  
 Val Gln Gly Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Val Pro Ala Lys Arg Val  
 100                                      105                                      110  
 Gly Leu Pro Pro Gly Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser  
 115                                      120                                      125  
 Ser Glu Glu Ser Arg Asp Asp Asp Asp Glu Glu Asp Gln Lys Lys Gln  
 130                                      135                                      140  
 Pro Val Gln Lys Gly Val Lys Pro Gln Ala Lys Ala Ala Lys Ala Pro  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Pro Lys Lys Ala Lys Ser Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu  
 165                                      170                                      175  
 Asp Glu Pro Pro Lys Asn Gln Lys Pro Lys Ile Thr Pro Val Thr Val  
 180                                      185                                      190  
 Lys Ala Gln Thr Lys Ala Pro Pro Lys Pro Ala Arg Ala Ala Pro Lys  
 195                                      200                                      205  
 Ile Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser  
 210                                      215                                      220

Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys Ala Ala Ala Thr Pro Lys  
 225 230 235 240

Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Ala  
 245 250 255

Ala Thr Thr Pro Thr Arg Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser  
 260 265 270

Asp Glu Glu Glu Glu Gln Lys Lys Pro Met Lys Asn Lys Pro Gly Pro  
 275 280 285

Tyr Ser Tyr Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Pro Pro Lys Lys Ser Leu  
 290 295 300

Gly Thr Gln Pro Pro Lys Lys Ala Val Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu  
 305 310 315 320

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu  
 325 330 335

Lys Lys Pro Pro Thr Lys Ala Val Val Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro  
 340 345 350

Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser  
 355 360 365

Asp Ser Ser Glu Asp Asp Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr  
 370 375 380

Lys Asn Ser Ser Asn Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val  
 385 390 395 400

Lys Pro Ala Ala Ala Pro Lys Gln Pro Val Gly Gly Gly Gln Lys Leu  
405 410 415

Leu Thr Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser  
420 425 430

Ser Glu Glu Glu Lys Thr Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys  
435 440 445

Ala Thr Ala Lys Ala Ala Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln  
450 455 460

Gly Ser Arg Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu  
465 470 475 480

Glu Glu Glu Lys Thr Ser Lys Ser Ala Val Lys Lys Lys Pro Gln Lys  
485 490 495

Val Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly  
500 505 510

Lys Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu  
515 520 525

Glu Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Gly Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro  
530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala  
545 550 555 560

Lys Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val  
565 570 575

Val Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala  
                   580                                  585                                  590

Lys Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro  
                   595                                  600                                  605

Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro  
                   610                                  615                                  620

Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala  
                   625                                  630                                  635                                  640

Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu  
                                   645                                  650                                  655

Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His  
                   660                                  665                                  670

Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser  
                   675                                  680                                  685

Val Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu  
                   690                                  695

<210> 33

<211> 4538

<212> DNA

<213> human

<220>

<221> CDS

<222> (26)..(4012)

<223>

<400> 33

tcgtgtttcg gtgagtgtgg cggag atg gag agc cgg gat ccc gcc cag ccg  
                                   Met Glu Ser Arg Asp Pro Ala Gln Pro

52

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
|   | 1   | 5   |     |
| atg tcg cct gga gaa gcg acg cag agt ggc gcc cgg cct gcc gac cgc |     |     | 100 |
| Met Ser Pro Gly Glu Ala Thr Gln Ser Gly Ala Arg Pro Ala Asp Arg |     |     |     |
| 10  | 15  | 20  | 25  |
| tat ggc cta ttg aag cac agt cgc gag ttc ttg gac ttc ttc tgg gac |     |     | 148 |
| Tyr Gly Leu Leu Lys His Ser Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp |     |     |     |
|   | 30  | 35  | 40  |
| att gcg aag cct gag cag gag acg cga ctt gcg gcc acg gag aag ctg |     |     | 196 |
| Ile Ala Lys Pro Glu Gln Glu Thr Arg Leu Ala Ala Thr Glu Lys Leu |     |     |     |
|   | 45  | 50  | 55  |
| ctg gag tat ctg cgt ggc agg ccg aag ggg tcc gag atg aaa tat gcc |     |     | 244 |
| Leu Glu Tyr Leu Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser Glu Met Lys Tyr Ala |     |     |     |
|   | 60  | 65  | 70  |
| ctg aag cgt cta atc acg gga ctc ggg gtc ggg cga gaa aca gcc cgg |     |     | 292 |
| Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly Leu Gly Val Gly Arg Glu Thr Ala Arg |     |     |     |
|   | 75  | 80  | 85  |
| ccc tgc tac agt ttg gcc ctg gca cag ctg tta cag tct ttt gaa gac |     |     | 340 |
| Pro Cys Tyr Ser Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp |     |     |     |
| 90  | 95  | 100 | 105 |
| ctc ccc ttg tgc agc atc ctg cag cag ata caa gaa aaa tat gac ctg |     |     | 388 |
| Leu Pro Leu Cys Ser Ile Leu Gln Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Asp Leu |     |     |     |
|   | 110 | 115 | 120 |
| cat cag gtg aag aag gca atg ctg aga cct gct ctc ttt gca aac ctg |     |     | 436 |
| His Gln Val Lys Lys Ala Met Leu Arg Pro Ala Leu Phe Ala Asn Leu |     |     |     |
|   | 125 | 130 | 135 |
| ttt gga gtg ctc gcc ctc ttt cag tca ggt cgg ctg gtg aag gac cag |     |     | 484 |
| Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Gln |     |     |     |
|   | 140 | 145 | 150 |
| gag gca ctg atg aag tcg gtg aag ctg ctg cag gcc ctg gcc cag tac |     |     | 532 |
| Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr |     |     |     |
|   | 155 | 160 | 165 |
| caa aac cac ttg cag gag cag ccc cgg aag gcc ctg gtg gac atc ctc |     |     | 580 |
| Gln Asn His Leu Gln Glu Gln Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu |     |     |     |
| 170   | 175 | 180 | 185 |



|   |      |
|---|------|
| tcc gag gtc tcg aag gcc aca ttg cag gag atc ctg ccg gag gtc ctc<br>Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu<br>190 195 200     | 628  |
| aaa gcc gac ttg aat ata ata ctc agc tcc cct gaa cag cta gag ctc<br>Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu<br>205 210 215     | 676  |
| ttc ctc ctg gcc cag cag aag gtg ccc tcc aag ctc aag aag ctg gtg<br>Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys Val Pro Ser Lys Leu Lys Lys Leu Val<br>220 225 230     | 724  |
| gga tcc gtg aac cta ttc tca gat gag aat gtc ccc agg ctg gtg aat<br>Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn<br>235 240 245     | 772  |
| gtg ctg aag atg gcc gcc tcc tct gtg aag aag gac cgc aag ctg ccc<br>Val Leu Lys Met Ala Ala Ser Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro<br>250 255 260 265 | 820  |
| gcc att gct ctg gac ctg ctc cgc ctg gcg ctc aag gaa gac aag ttc<br>Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe<br>270 275 280     | 868  |
| cca cgg ttc tgg aag gag gtg gtg gaa caa ggg ctg ctg aag atg cag<br>Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln<br>285 290 295     | 916  |
| ttc tgg cca gcc agc tac ctg tgt ttc cac ctg ctg ggc gcg gcc ctg<br>Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu<br>300 305 310     | 964  |
| ccc ctg ctg acc aag gag cag ctg cac ctg gtg atg cag gga gac gtg<br>Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val<br>315 320 325     | 1012 |
| atc cgc cat tac ggg gag cac gtg tgc act gct aag ctc cca aag cag<br>Ile Arg His Tyr Gly Glu His Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln<br>330 335 340 345 | 1060 |
| ttc aag ttt gcc cca gag atg gac gat tac gtg ggc acc ttc cta gag<br>Phe Lys Phe Ala Pro Glu Met Asp Asp Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu<br>350 355 360     | 1108 |

|   |      |
|---|------|
| ggg tgc cag gat gac cct gag cgg cag ctg gcc gtg cta gtg gcc ttc | 1156 |
| Gly Cys Gln Asp Asp Pro Glu Arg Gln Leu Ala Val Leu Val Ala Phe |      |
| 365 370 375   |      |
| tca tct gtc acc aac caa ggc ctc cct gtc acg cct act ttc tgg cgg | 1204 |
| Ser Ser Val Thr Asn Gln Gly Leu Pro Val Thr Pro Thr Phe Trp Arg |      |
| 380 385 390   |      |
| gtc gtg cgg ttc ctg agc cct ccg gcc ctg cag ggc tat gtg gcc tgg | 1252 |
| Val Val Arg Phe Leu Ser Pro Pro Ala Leu Gln Gly Tyr Val Ala Trp |      |
| 395 400 405   |      |
| ctg cgg gcc atg ttt ctc cag cca gac ctg gac tcc ttg gtt gac ttc | 1300 |
| Leu Arg Ala Met Phe Leu Gln Pro Asp Leu Asp Ser Leu Val Asp Phe |      |
| 410 415 420 425   |      |
| agc acc aac aac cag aag aaa gcc cag gat tca tcg ctc cac atg cct | 1348 |
| Ser Thr Asn Asn Gln Lys Lys Ala Gln Asp Ser Ser Leu His Met Pro |      |
| 430 435 440   |      |
| gag cga gct gtg ttc cgg ctg agg aaa tgg atc atc ttt cga ttg gtg | 1396 |
| Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu Arg Lys Trp Ile Ile Phe Arg Leu Val |      |
| 445 450 455   |      |
| agc att gtg gac agc ctg cac ctg gag atg gag gag gcc ttg act gag | 1444 |
| Ser Ile Val Asp Ser Leu His Leu Glu Met Glu Glu Ala Leu Thr Glu |      |
| 460 465 470   |      |
| cag gtg gcc agg ttt tgt ttg ttc cac tcg ttc ttt gtc aca aag aag | 1492 |
| Gln Val Ala Arg Phe Cys Leu Phe His Ser Phe Phe Val Thr Lys Lys |      |
| 475 480 485   |      |
| ccc aca tcc cag atc cct gag aca aag cac ccg ttc tcc ttc cct ttg | 1540 |
| Pro Thr Ser Gln Ile Pro Glu Thr Lys His Pro Phe Ser Phe Pro Leu |      |
| 490 495 500 505   |      |
| gaa aac cag gcc cga gag gct gtc agc agt gcc ttc ttc agt ctg ttg | 1588 |
| Glu Asn Gln Ala Arg Glu Ala Val Ser Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu |      |
| 510 515 520   |      |
| cag acc ctc agc acg cag ttc aag cag gca ccg ggc cag acc cag ggt | 1636 |
| Gln Thr Leu Ser Thr Gln Phe Lys Gln Ala Pro Gly Gln Thr Gln Gly |      |
| 525 530 535   |      |
| ggg cag ccc tgg acc tac cac ctg gtg caa ttc gca gac ctc ctg ttg | 1684 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|
| Gly | Gln | Pro | Trp | Thr | Tyr | His | Leu | Val | Gln | Phe | Ala | Asp | Leu | Leu | Leu |      |  |
|     |     | 540 |     |     |     |     | 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |      |  |
| aat | cac | agc | cac | aac | gtg | acc | acc | gtg | aca | ccc | ttc | act | gcg | cag | cag | 1732 |  |
| Asn | His | Ser | His | Asn | Val | Thr | Thr | Val | Thr | Pro | Phe | Thr | Ala | Gln | Gln |      |  |
|     |     | 555 |     |     |     | 560 |     |     |     |     | 565 |     |     |     |     |      |  |
| cac | cag | gcc | tgg | gac | cgg | atg | ctg | cag | act | ctg | aag | gag | ctg | gag | gcc | 1780 |  |
| His | Gln | Ala | Trp | Asp | Arg | Met | Leu | Gln | Thr | Leu | Lys | Glu | Leu | Glu | Ala |      |  |
| 570 |     |     |     |     | 575 |     |     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |      |  |
| cac | tcc | gca | gag | gcc | agg | gct | gct | gcc | ttc | cag | cac | ctt | ctg | ctc | ttc | 1828 |  |
| His | Ser | Ala | Glu | Ala | Arg | Ala | Ala | Ala | Phe | Gln | His | Leu | Leu | Leu | Phe |      |  |
|     |     |     |     | 590 |     |     |     |     | 595 |     |     |     |     |     | 600 |      |  |
| gtg | ggc | atc | cac | ctc | ctc | aag | tcc | cct | gca | gag | agc | tgt | gac | ctg | ctg | 1876 |  |
| Val | Gly | Ile | His | Leu | Leu | Lys | Ser | Pro | Ala | Glu | Ser | Cys | Asp | Leu | Leu |      |  |
|     |     |     | 605 |     |     |     |     | 610 |     |     |     |     |     | 615 |     |      |  |
| ggc | gac | atc | cag | acc | tgc | atc | agg | aaa | agt | ctg | gga | gag | aag | ccc | cgc | 1924 |  |
| Gly | Asp | Ile | Gln | Thr | Cys | Ile | Arg | Lys | Ser | Leu | Gly | Glu | Lys | Pro | Arg |      |  |
|     |     | 620 |     |     |     |     | 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |      |  |
| cgg | agc | cgc | acc | aag | acc | atc | gac | ccc | cag | gaa | ccc | ccg | tgg | gta | gag | 1972 |  |
| Arg | Ser | Arg | Thr | Lys | Thr | Ile | Asp | Pro | Gln | Glu | Pro | Pro | Trp | Val | Glu |      |  |
|     |     | 635 |     |     |     | 640 |     |     |     |     | 645 |     |     |     |     |      |  |
| gtg | ctg | gtg | gag | atc | ttg | ctg | gcc | ctg | ttg | gcc | cag | ccc | agc | cac | ctc | 2020 |  |
| Val | Leu | Val | Glu | Ile | Leu | Leu | Ala | Leu | Leu | Ala | Gln | Pro | Ser | His | Leu |      |  |
| 650 |     |     |     |     | 655 |     |     |     |     | 660 |     |     |     |     | 665 |      |  |
| atg | cgc | cag | gtg | gcc | cgg | agc | gtg | ttt | ggc | cac | atc | tgc | tcc | cac | ctg | 2068 |  |
| Met | Arg | Gln | Val | Ala | Arg | Ser | Val | Phe | Gly | His | Ile | Cys | Ser | His | Leu |      |  |
|     |     |     |     | 670 |     |     |     |     | 675 |     |     |     |     |     | 680 |      |  |
| acc | ccg | cgt | gcc | ctg | cag | cta | att | ctg | gat | gtg | ctg | aac | ccc | gag | acc | 2116 |  |
| Thr | Pro | Arg | Ala | Leu | Gln | Leu | Ile | Leu | Asp | Val | Leu | Asn | Pro | Glu | Thr |      |  |
|     |     |     | 685 |     |     |     |     | 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |      |  |
| agt | gag | gat | gag | aac | gac | cgt | gtg | gtg | gtg | acg | gac | gat | tct | gat | gag | 2164 |  |
| Ser | Glu | Asp | Glu | Asn | Asp | Arg | Val | Val | Val | Thr | Asp | Asp | Ser | Asp | Glu |      |  |
|     |     |     | 700 |     |     |     | 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |      |  |
| cgg | cgg | ctg | aag | ggc | gca | gag | gac | aag | agc | gag | gaa | ggc | gag | gac | aac | 2212 |  |
| Arg | Arg | Leu | Lys | Gly | Ala | Glu | Asp | Lys | Ser | Glu | Glu | Gly | Glu | Asp | Asn |      |  |

| 715   | 720 | 725 |      |
|---|-----|-----|------|
| aga agc tca gag agt gaa gag gag agc gag ggg gag gag agc gag gag |     |     | 2260 |
| Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu |     |     |      |
| 730   | 735 | 740 | 745  |
|   |     |     |      |
| gag gag cgc gac ggg gac gtg gat cag ggc ttc cgg gaa cag ctg atg |     |     | 2308 |
| Glu Glu Arg Asp Gly Asp Val Asp Gln Gly Phe Arg Glu Gln Leu Met |     |     |      |
| 750   | 755 |     | 760  |
|   |     |     |      |
| acc gtg ctg cag gct ggg aag gcg ctg ggt gga gag gac agt gag aac |     |     | 2356 |
| Thr Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Leu Gly Gly Glu Asp Ser Glu Asn |     |     |      |
| 765   | 770 |     | 775  |
|   |     |     |      |
| gag gag gag ctg ggg gat gag gcc atg atg gcc ctg gac cag agc ctc |     |     | 2404 |
| Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Ser Leu |     |     |      |
| 780   | 785 |     | 790  |
|   |     |     |      |
| gcc agc ctc ttt gcc gag cag aag ctg cgt atc cag gcc cgg cga gac |     |     | 2452 |
| Ala Ser Leu Phe Ala Glu Gln Lys Leu Arg Ile Gln Ala Arg Arg Asp |     |     |      |
| 795   | 800 |     | 805  |
|   |     |     |      |
| gag aag aac aag ctg cag aag gag aag gct ctg cgg cgc gac ttc cag |     |     | 2500 |
| Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys Glu Lys Ala Leu Arg Arg Asp Phe Gln |     |     |      |
| 810   | 815 | 820 | 825  |
|   |     |     |      |
| atc cgg gtg ctg gac ctg gtg gag gtg cta gtg acc aag cag ccc gag |     |     | 2548 |
| Ile Arg Val Leu Asp Leu Val Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu |     |     |      |
| 830   | 835 |     | 840  |
|   |     |     |      |
| aat gcc ctg gtc ctg gag ctg ctg gag ccg ctg ctg agc atc atc cgg |     |     | 2596 |
| Asn Ala Leu Val Leu Glu Leu Leu Glu Pro Leu Leu Ser Ile Ile Arg |     |     |      |
| 845   | 850 |     | 855  |
|   |     |     |      |
| cgc agc ctg cgc agc agc agc tcc aaa cag gag cag gac ctt ctg cac |     |     | 2644 |
| Arg Ser Leu Arg Ser Ser Ser Ser Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His |     |     |      |
| 860   | 865 |     | 870  |
|   |     |     |      |
| aag acg gcg cgc atc ttc acg cat cac ctg tgc cgt gcc cgg cgc tac |     |     | 2692 |
| Lys Thr Ala Arg Ile Phe Thr His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr |     |     |      |
| 875   | 880 |     | 885  |
|   |     |     |      |
| tgc cac gac ttg ggt gag cgc gca ggg gcc ctg cac gcc cag gtg gag |     |     | 2740 |
| Cys His Asp Leu Gly Glu Arg Ala Gly Ala Leu His Ala Gln Val Glu |     |     |      |
| 890   | 895 | 900 | 905  |

|   |      |
|---|------|
| cgg ttg gtg cag cag gct ggc cgc cag ccc gac tcc ccc acc gcc ctc | 2788 |
| Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly Arg Gln Pro Asp Ser Pro Thr Ala Leu |      |
| 910 915 920   |      |
| tac cac ttc aac gcc tct ctc tac ctg ctc cgg gtc ttg aag ggc aac | 2836 |
| Tyr His Phe Asn Ala Ser Leu Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn |      |
| 925 930 935   |      |
| act gct gag ggc tgc gtg cat gag aca cag gag aag cag aaa gct ggc | 2884 |
| Thr Ala Glu Gly Cys Val His Glu Thr Gln Glu Lys Gln Lys Ala Gly |      |
| 940 945 950   |      |
| act gac ccc agc cac atg ccc acg ggc ccg cag gct gcc agc tgc ttg | 2932 |
| Thr Asp Pro Ser His Met Pro Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu |      |
| 955 960 965   |      |
| gac ttg aac ctg gtg acc cgg gtg tac tcg aca gca ctg agc tcc ttc | 2980 |
| Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe |      |
| 970 975 980 985   |      |
| ctg acc aag cgc aac agc ccc ctc aca gtt ccc atg ttc ctc agc ctc | 3028 |
| Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu |      |
| 990 995 1000  |      |
| ttc tcc cgg cac ccg gtg ctc tgt cag agc ctg ctc ccc atc ctg     | 3073 |
| Phe Ser Arg His Pro Val Leu Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu     |      |
| 1005 1010 1015  |      |
| gtc cag cat atc acg ggc ccg gtg cgg ccc cgt cat cag gcc tgc     | 3118 |
| Val Gln His Ile Thr Gly Pro Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys     |      |
| 1020 1025 1030  |      |
| ctg ctg ctc cag aag acc ctg tcc atg cgg gag gtg agg tcg tgc     | 3163 |
| Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys     |      |
| 1035 1040 1045  |      |
| ttt gag gac ccc gag tgg aag cag ctg atg ggc cag gtc cta gca     | 3208 |
| Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala     |      |
| 1050 1055 1060  |      |
| aag gtc acc gag aac ttg cgc gtg ctg ggg gag gcg cag acc aag     | 3253 |
| Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys     |      |
| 1065 1070 1075  |      |

|                 |                     |                         |      |
|-----------------|---------------------|-------------------------|------|
| gcg cag cat cag | cag gca ctg tcc tcc | ctg gag ctg ctc aac gtt | 3298 |
| Ala Gln His Gln | Gln Ala Leu Ser Ser | Leu Glu Leu Leu Asn Val |      |
| 1080            | 1085                | 1090                    |      |
| ctc ttc agg acc | tgc aaa cat gag aag | ctg acc ttg gac ctg acg | 3343 |
| Leu Phe Arg Thr | Cys Lys His Glu Lys | Leu Thr Leu Asp Leu Thr |      |
| 1095            | 1100                | 1105                    |      |
| gtg ctc ctg ggt | gtg ctg cag ggg caa | cag cag agc cta cag cag | 3388 |
| Val Leu Leu Gly | Val Leu Gln Gly Gln | Gln Gln Ser Leu Gln Gln |      |
| 1110            | 1115                | 1120                    |      |
| ggg gca cac tcc | acc ggc tcc agc cgc | ctg cac gac ctc tac tgg | 3433 |
| Gly Ala His Ser | Thr Gly Ser Ser Arg | Leu His Asp Leu Tyr Trp |      |
| 1125            | 1130                | 1135                    |      |
| cag gcc atg aaa | acc ctg gga gtc cag | cgc ccc aag ttg gag aag | 3478 |
| Gln Ala Met Lys | Thr Leu Gly Val Gln | Arg Pro Lys Leu Glu Lys |      |
| 1140            | 1145                | 1150                    |      |
| aag gat gcc aag | gag atc ccc agt gcc | acc cag agc ccc atc agt | 3523 |
| Lys Asp Ala Lys | Glu Ile Pro Ser Ala | Thr Gln Ser Pro Ile Ser |      |
| 1155            | 1160                | 1165                    |      |
| aag aag cgg aag | aaa aag gga ttc ttg | cca gag acg aag aag cgc | 3568 |
| Lys Lys Arg Lys | Lys Lys Gly Phe Leu | Pro Glu Thr Lys Lys Arg |      |
| 1170            | 1175                | 1180                    |      |
| aag aaa cgc aag | tca gag gat ggc acg | cca gcg gag gat ggc aca | 3613 |
| Lys Lys Arg Lys | Ser Glu Asp Gly Thr | Pro Ala Glu Asp Gly Thr |      |
| 1185            | 1190                | 1195                    |      |
| cct gca gcc acc | ggc ggg agc cag ccc | ccc agc atg ggc agg aag | 3658 |
| Pro Ala Ala Thr | Gly Gly Ser Gln Pro | Pro Ser Met Gly Arg Lys |      |
| 1200            | 1205                | 1210                    |      |
| aag agg aac agg | aca aag gct aag gtc | cca gcc cag gca aac ggg | 3703 |
| Lys Arg Asn Arg | Thr Lys Ala Lys Val | Pro Ala Gln Ala Asn Gly |      |
| 1215            | 1220                | 1225                    |      |
| acg cca acc acc | aag agt cca gcc cct | ggc gcc ccc acc cgg agc | 3748 |
| Thr Pro Thr Thr | Lys Ser Pro Ala Pro | Gly Ala Pro Thr Arg Ser |      |
| 1230            | 1235                | 1240                    |      |
| ccc agc acc cct | gcc aaa tcc cca aaa | ctg cag aag aaa aac cag | 3793 |

|             |             |             |             |            |            |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------------|-----|--|------|
| Pro         | Ser         | Thr         | Pro         | Ala        | Lys        | Ser | Pro | Lys  | Leu | Gln | Lys | Lys | Asn        | Gln |  |      |
|             |             |             | 1245        |            |            |     |     | 1250 |     |     |     |     | 1255       |     |  |      |
| aag         | ccg         | tcc         | cag         | gtg        | aat        | gga | gct | ccc  | ggg | tcc | ccc | acg | gaa        | cct |  | 3838 |
| Lys         | Pro         | Ser         | Gln         | Val        | Asn        | Gly | Ala | Pro  | Gly | Ser | Pro | Thr | Glu        | Pro |  |      |
|             |             |             | 1260        |            |            |     |     | 1265 |     |     |     |     | 1270       |     |  |      |
| gca         | ggc         | caa         | aag         | cag        | cat        | cag | aag | gct  | ctt | ccc | aaa | aag | ggg        | gtc |  | 3883 |
| Ala         | Gly         | Gln         | Lys         | Gln        | His        | Gln | Lys | Ala  | Leu | Pro | Lys | Lys | Gly        | Val |  |      |
|             |             |             | 1275        |            |            |     |     | 1280 |     |     |     |     | 1285       |     |  |      |
| ttg         | ggc         | aaa         | tca         | cca        | ctg        | tcc | gcg | ctg  | gca | cgg | aaa | aag | gca        | agg |  | 3928 |
| Leu         | Gly         | Lys         | Ser         | Pro        | Leu        | Ser | Ala | Leu  | Ala | Arg | Lys | Lys | Ala        | Arg |  |      |
|             |             |             | 1290        |            |            |     |     | 1295 |     |     |     |     | 1300       |     |  |      |
| ctg         | tct         | ttg         | gtc         | atc        | agg        | agt | ccc | agc  | ctg | ctt | cag | agt | ggg        | gcc |  | 3973 |
| Leu         | Ser         | Leu         | Val         | Ile        | Arg        | Ser | Pro | Ser  | Leu | Leu | Gln | Ser | Gly        | Ala |  |      |
|             |             |             | 1305        |            |            |     |     | 1310 |     |     |     |     | 1315       |     |  |      |
| aag         | aag         | aaa         | gca         | cag        | gtg        | agg | aag | gca  | ggg | aag | ccc | tga | gcacaggtac |     |  | 4022 |
| Lys         | Lys         | Lys         | Ala         | Gln        | Val        | Arg | Lys | Ala  | Gly | Lys | Pro |     |            |     |  |      |
|             |             |             | 1320        |            |            |     |     | 1325 |     |     |     |     |            |     |  |      |
| gggccccccct | cagccccctgc | ctccatctgc  | ctgagacgcc  | tatttttttt | tttttaaaac |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4082 |
| catgatttta  | atacgcaagc  | tgttttctaag | gcgctgccac  | tggggagggt | ggctgttgcc |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4142 |
| gcctgcccgg  | gcacccctgct | ctggcaagca  | cagcctgagc  | cattcctgcg | ggggtcccag |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4202 |
| gggtgcagaga | cctccccacc  | cccagttctg  | ggctgggatac | ctggctccag | ggccatgtcc |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4262 |
| agggtctctgg | tgtttgccctg | ggttgggtgca | tgttgatgtg  | ctggctgcag | gcaggtgtga |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4322 |
| ccatctctcg  | tgctgccac   | ctctttgccc  | ccaggctttt  | ttgctgtgag | ggagccacca |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4382 |
| gggggtgatt  | taaatagggt  | tatttcttca  | tttacaagag  | gaatatattt | ggcttctctc |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4442 |
| ttaagactct  | gagattcaca  | atcagcagct  | ctaaaaaata  | aaggagcagt | ttggcttccg |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4502 |
| gaaggaagag  | gaggctaaaa  | aaaaaaaaaa  | aaaaaa      |            |            |     |     |      |     |     |     |     |            |     |  | 4538 |

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 1328

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; human

&lt;400&gt; 34

Met Glu Ser Arg Asp Pro Ala Gln Pro Met Ser Pro Gly Glu Ala Thr  
 1 5 10 15

Gln Ser Gly Ala Arg Pro Ala Asp Arg Tyr Gly Leu Leu Lys His Ser  
 20 25 30

Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Glu Gln Glu  
 35 40 45

Thr Arg Leu Ala Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Gly Arg  
 50 55 60

Pro Lys Gly Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly  
 65 70 75 80

Leu Gly Val Gly Arg Glu Thr Ala Arg Pro Cys Tyr Ser Leu Ala Leu  
 85 90 95

Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Leu Pro Leu Cys Ser Ile Leu  
 100 105 110

Gln Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Asp Leu His Gln Val Lys Lys Ala Met  
 115 120 125

Leu Arg Pro Ala Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe  
 130 135 140

Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Gln Glu Ala Leu Met Lys Ser Val  
 145 150 155 160

Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Asn His Leu Gln Glu Gln



165

170

175

Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr  
180 185 190

Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile  
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys  
210 215 220

Val Pro Ser Lys Leu Lys Lys Leu Val Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser  
225 230 235 240

Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn Val Leu Lys Met Ala Ala Ser  
245 250 255

Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu  
260 265 270

Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val  
275 280 285

Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu  
290 295 300

Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln  
305 310 315 320

Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val Ile Arg His Tyr Gly Glu His  
325 330 335

Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln Phe Lys Phe Ala Pro Glu Met  
340 345 350

Asp Asp Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Glu  
355 360 365

Arg Gln Leu Ala Val Leu Val Ala Phe Ser Ser Val Thr Asn Gln Gly  
370 375 380

Leu Pro Val Thr Pro Thr Phe Trp Arg Val Val Arg Phe Leu Ser Pro  
385 390 395 400

Pro Ala Leu Gln Gly Tyr Val Ala Trp Leu Arg Ala Met Phe Leu Gln  
405 410 415

Pro Asp Leu Asp Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Asn Asn Gln Lys Lys  
420 425 430

Ala Gln Asp Ser Ser Leu His Met Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu  
435 440 445

Arg Lys Trp Ile Ile Phe Arg Leu Val Ser Ile Val Asp Ser Leu His  
450 455 460

Leu Glu Met Glu Glu Ala Leu Thr Glu Gln Val Ala Arg Phe Cys Leu  
465 470 475 480

Phe His Ser Phe Phe Val Thr Lys Lys Pro Thr Ser Gln Ile Pro Glu  
485 490 495

Thr Lys His Pro Phe Ser Phe Pro Leu Glu Asn Gln Ala Arg Glu Ala  
500 505 510

Val Ser Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Thr Gln Phe  
515 520 525

Lys Gln Ala Pro Gly Gln Thr Gln Gly Gly Gln Pro Trp Thr Tyr His  
530 535 540

Leu Val Gln Phe Ala Asp Leu Leu Leu Asn His Ser His Asn Val Thr  
545 550 555 560

Thr Val Thr Pro Phe Thr Ala Gln Gln His Gln Ala Trp Asp Arg Met  
565 570 575

Leu Gln Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala His Ser Ala Glu Ala Arg Ala  
580 585 590

Ala Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Phe Val Gly Ile His Leu Leu Lys  
595 600 605

Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Leu Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile  
610 615 620

Arg Lys Ser Leu Gly Glu Lys Pro Arg Arg Ser Arg Thr Lys Thr Ile  
625 630 635 640

Asp Pro Gln Glu Pro Pro Trp Val Glu Val Leu Val Glu Ile Leu Leu  
645 650 655

Ala Leu Leu Ala Gln Pro Ser His Leu Met Arg Gln Val Ala Arg Ser  
660 665 670

Val Phe Gly His Ile Cys Ser His Leu Thr Pro Arg Ala Leu Gln Leu  
675 680 685

Ile Leu Asp Val Leu Asn Pro Glu Thr Ser Glu Asp Glu Asn Asp Arg  
690 695 700

Val Val Val Thr Asp Asp Ser Asp Glu Arg Arg Leu Lys Gly Ala Glu  
705 710 715 720

Asp Lys Ser Glu Glu Gly Glu Asp Asn Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu  
725 730 735

Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Glu Arg Asp Gly Asp Val  
740 745 750

Asp Gln Gly Phe Arg Glu Gln Leu Met Thr Val Leu Gln Ala Gly Lys  
755 760 765

Ala Leu Gly Gly Glu Asp Ser Glu Asn Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu  
770 775 780

Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Ser Leu Ala Ser Leu Phe Ala Glu Gln  
785 790 795 800

Lys Leu Arg Ile Gln Ala Arg Arg Asp Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys  
805 810 815

Glu Lys Ala Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Val Leu Asp Leu Val  
820 825 830

Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu Asn Ala Leu Val Leu Glu Leu  
835 840 845

Leu Glu Pro Leu Leu Ser Ile Ile Arg Arg Ser Leu Arg Ser Ser Ser  
850 855 860

Ser Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Thr  
865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Asp Leu Gly Glu Arg

885

890

895

Ala Gly Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly  
900 905 910

Arg Gln Pro Asp Ser Pro Thr Ala Leu Tyr His Phe Asn Ala Ser Leu  
915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Ala Glu Gly Cys Val His  
930 935 940

Glu Thr Gln Glu Lys Gln Lys Ala Gly Thr Asp Pro Ser His Met Pro  
945 950 955 960

Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg  
965 970 975

Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro  
980 985 990

Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg His Pro Val Leu  
995 1000 1005

Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu Val Gln His Ile Thr Gly Pro  
1010 1015 1020

Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu  
1025 1030 1035

Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys  
1040 1045 1050

Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg  
1055 1060 1065

Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys Ala Gln His Gln Gln Ala Leu  
 1070 1075 1080

Ser Ser Leu Glu Leu Leu Asn Val Leu Phe Arg Thr Cys Lys His  
 1085 1090 1095

Glu Lys Leu Thr Leu Asp Leu Thr Val Leu Leu Gly Val Leu Gln  
 1100 1105 1110

Gly Gln Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Ala His Ser Thr Gly Ser  
 1115 1120 1125

Ser Arg Leu His Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Lys Thr Leu Gly  
 1130 1135 1140

Val Gln Arg Pro Lys Leu Glu Lys Lys Asp Ala Lys Glu Ile Pro  
 1145 1150 1155

Ser Ala Thr Gln Ser Pro Ile Ser Lys Lys Arg Lys Lys Lys Gly  
 1160 1165 1170

Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Ser Glu Asp  
 1175 1180 1185

Gly Thr Pro Ala Glu Asp Gly Thr Pro Ala Ala Thr Gly Gly Ser  
 1190 1195 1200

Gln Pro Pro Ser Met Gly Arg Lys Lys Arg Asn Arg Thr Lys Ala  
 1205 1210 1215

Lys Val Pro Ala Gln Ala Asn Gly Thr Pro Thr Thr Lys Ser Pro  
 1220 1225 1230

Ala Pro Gly Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Ser  
 1235 1240 1245

Pro Lys Leu Gln Lys Lys Asn Gln Lys Pro Ser Gln Val Asn Gly  
 1250 1255 1260

Ala Pro Gly Ser Pro Thr Glu Pro Ala Gly Gln Lys Gln His Gln  
 1265 1270 1275

Lys Ala Leu Pro Lys Lys Gly Val Leu Gly Lys Ser Pro Leu Ser  
 1280 1285 1290

Ala Leu Ala Arg Lys Lys Ala Arg Leu Ser Leu Val Ile Arg Ser  
 1295 1300 1305

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Ala Lys Lys Lys Ala Gln Val Arg  
 1310 1315 1320

Lys Ala Gly Lys Pro  
 1325

<210> 35  
 <211> 2427  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (86)..(1681)  
 <223>

<400> 35  
 gggatttggtt attgcgaatg atgtggacaa caagcgctgc tacctgctcg tccatcaagc 60  
 caagaggctg agcagcccct gcatc atg gtg gtc aac cat gat gcc tcc agc 112  
 Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser  
 1 5

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ata | ccc | agg | ctc | cag | ata | gat | gtg | gac | ggc | agg | aaa | gag | atc | ctc | ttc | 160 |
| Ile | Pro | Arg | Leu | Gln | Ile | Asp | Val | Asp | Gly | Arg | Lys | Glu | Ile | Leu | Phe |     |
| 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |
| tat | gat | cga | att | tta | tgt | gat | gtc | cct | tgc | agt | gga | gac | ggc | act | atg | 208 |
| Tyr | Asp | Arg | Ile | Leu | Cys | Asp | Val | Pro | Cys | Ser | Gly | Asp | Gly | Thr | Met |     |
|     |     |     |     | 30  |     |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |
| aga | aaa | aac | att | gat | gtt | tgg | aaa | aag | tgg | acc | acc | tta | aat | agc | ttg | 256 |
| Arg | Lys | Asn | Ile | Asp | Val | Trp | Lys | Lys | Trp | Thr | Thr | Leu | Asn | Ser | Leu |     |
|     |     |     | 45  |     |     |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |
| cag | cta | cat | ggc | tta | cag | ctg | cgg | att | gca | aca | cgc | ggg | gct | gaa | cag | 304 |
| Gln | Leu | His | Gly | Leu | Gln | Leu | Arg | Ile | Ala | Thr | Arg | Gly | Ala | Glu | Gln |     |
|     |     | 60  |     |     |     |     | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |
| ctg | gct | gaa | ggg | gga | agg | gtg | gtg | tat | tcc | acg | tgt | tca | cta | aac | cct | 352 |
| Leu | Ala | Glu | Gly | Gly | Arg | Val | Val | Tyr | Ser | Thr | Cys | Ser | Leu | Asn | Pro |     |
|     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     |
| att | gag | gat | gaa | gca | gtc | ata | gca | tct | tta | ctg | gaa | aaa | agt | gaa | ggg | 400 |
| Ile | Glu | Asp | Glu | Ala | Val | Ile | Ala | Ser | Leu | Leu | Glu | Lys | Ser | Glu | Gly |     |
| 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |
| gct | ttg | gag | ctt | gct | gat | gtg | tct | aat | gaa | ctg | cca | ggg | ctg | aag | tgg | 448 |
| Ala | Leu | Glu | Leu | Ala | Asp | Val | Ser | Asn | Glu | Leu | Pro | Gly | Leu | Lys | Trp |     |
|     |     |     |     | 110 |     |     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |
| atg | cct | gga | atc | aca | cag | tgg | aag | gta | atg | acg | aaa | gat | ggg | cag | tgg | 496 |
| Met | Pro | Gly | Ile | Thr | Gln | Trp | Lys | Val | Met | Thr | Lys | Asp | Gly | Gln | Trp |     |
|     |     |     | 125 |     |     |     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |
| ttt | aca | gac | tgg | gac | gct | gtt | cct | cac | agc | aga | cac | acc | cag | atc | cga | 544 |
| Phe | Thr | Asp | Trp | Asp | Ala | Val | Pro | His | Ser | Arg | His | Thr | Gln | Ile | Arg |     |
|     |     | 140 |     |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |
| cct | acc | atg | ttc | cct | ccg | aag | gac | cca | gaa | aag | ctg | cag | gcc | atg | cac | 592 |
| Pro | Thr | Met | Phe | Pro | Pro | Lys | Asp | Pro | Glu | Lys | Leu | Gln | Ala | Met | His |     |
|     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     |     |
| ctg | gag | cga | tgc | ctt | agg | ata | tta | ccc | cat | cat | cag | aat | act | gga | ggg | 640 |
| Leu | Glu | Arg | Cys | Leu | Arg | Ile | Leu | Pro | His | His | Gln | Asn | Thr | Gly | Gly |     |
| 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |



|  |      |
|--|------|
| ttt ttt gtg gca gta ttg gtg aaa aaa tct tca atg ccg tgg aat aaa  | 688  |
| Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ser Ser Met Pro Trp Asn Lys  |      |
| 190 195 200  |      |
| cg t cag cca aag ctt cag ggt aaa tct gca gag acc aga gaa agc aca | 736  |
| Arg Gln Pro Lys Leu Gln Gly Lys Ser Ala Glu Thr Arg Glu Ser Thr  |      |
| 205 210 215  |      |
| cag ctg agc cct gca gat ctc aca gaa ggg aaa ccc aca gat ccc tct  | 784  |
| Gln Leu Ser Pro Ala Asp Leu Thr Glu Gly Lys Pro Thr Asp Pro Ser  |      |
| 220 225 230  |      |
| aag ctg gaa agt ccg tca ttc aca gga act ggt gac aca gaa ata gct  | 832  |
| Lys Leu Glu Ser Pro Ser Phe Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala  |      |
| 235 240 245  |      |
| cat gca act gag gat tta gag aat aat ggc agt aag aaa gat ggc gtg  | 880  |
| His Ala Thr Glu Asp Leu Glu Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val  |      |
| 250 255 260 265  |      |
| tgt ggt cct cct cca tca aag aaa atg aag tta ttt gga ttt aaa gaa  | 928  |
| Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu  |      |
| 270 275 280  |      |
| gat cca ttt gta ttt att cct gaa gat gac cca tta ttt cca cct att  | 976  |
| Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile  |      |
| 285 290 295  |      |
| gag aaa ttt tat gct ttg gat cct tca ttc cca agg atg aat ttg tta  | 1024 |
| Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu  |      |
| 300 305 310  |      |
| act cgg act aca gaa ggg aag aaa agg cag ctc tac atg gtt tct aag  | 1072 |
| Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys  |      |
| 315 320 325  |      |
| gag ttg cgg aat gtg ctg ctg aat aac agt gag aag atg aag gtt att  | 1120 |
| Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile  |      |
| 330 335 340 345  |      |
| aac acg ggg atc aaa gtc tgg tgt aga aat aac agc ggt gaa gag ttt  | 1168 |
| Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe  |      |
| 350 355 360  |      |
| gac tgt gct ttc cgg ctg gca cag gag gga ata tat aca ttg tat cca  | 1216 |

|  |             |
|--|-------------|
| Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro    |             |
| 365  | 370 375     |
| ttt att aac tca aga att att act gta tca atg gaa gat gtt aag ata    | 1264        |
| Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile    |             |
| 380  | 385 390     |
| ctg ttg acc cag gaa aat ccc ttt ttt aga aaa ctc agc agt gag acc    | 1312        |
| Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr    |             |
| 395  | 400 405     |
| tac agt caa gca aag gac ctg gca aag gga agc atc gtg ctg aag tat    | 1360        |
| Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr    |             |
| 410  | 415 420 425 |
| gaa cca gat tct gcg aat cca gac gct cta cag tgt ccc atc gtc tta    | 1408        |
| Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu    |             |
| 430  | 435 440     |
| tgc gga tgg cgg gga aag gcc tcc att cga act ttt gtg ccc aag aat    | 1456        |
| Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn    |             |
| 445  | 450 455     |
| gaa cgg ctt cac tat ctc agg atg atg ggg ctg gag gta ttg gga gaa    | 1504        |
| Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu    |             |
| 460  | 465 470     |
| aag aag aag gaa ggg gtt atc ctc aca aat gag agt gca gcc agc acc    | 1552        |
| Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr    |             |
| 475  | 480 485     |
| gga cag cca gac aat gac gtg act gag gga cag aga gca gga gag ccc    | 1600        |
| Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro    |             |
| 490  | 495 500 505 |
| aac agc cca gat gca gaa gag gcc aac agt cca gac gtg aca gca ggc    | 1648        |
| Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly    |             |
| 510  | 515 520     |
| tgt gac ccg gcg ggg gtc cat cca ccc cgg tga gcaggcccaa ggcagcgggg  | 1701        |
| Cys Asp Pro Ala Gly Val His Pro Pro Arg                            |             |
| 525  | 530         |
| gccacacccc ctcacacgca aaactggctt cttctgggtca ctggtgtctg aaaccaaadc | 1761        |

cagagcagcc tgtggcctgt aaagcatata tttctagtga ctgcagactg gtgggatcat 1821  
 aggagccttc tgaatgacca ggactgcttt ctttgagct gatgaaaatg tactctttta 1881  
 gcgtgttaga aatcacttgt tttattttgt tttctttggc caagctgggt ctagtgtttc 1941  
 ttttgctggg aatagacttt caaaagttgt acttctatca agaaacaaaa ctgcccttgc 2001  
 agaaatttca ggtcttttgt taagcctgta ttggtcttaa ggtgcagtat tttttaaatt 2061  
 attatttata gaaagaatct ataaattcctt ggggaagtgt gttataagct ttaataatta 2121  
 cattgagctg cacctcagtg gtgtgtcatt aacatgcagt ggggttaata tctgaggcct 2181  
 cagatgactt tgtgcctttt ggaataaagg gtaaaataaa ctctcccaga gtaagagctg 2241  
 tatcgtgaat tgtcatacta attattgagg gggacttatg tgcttttatt gaatggagtg 2301  
 ctttacaatt tttattttta aatgggggtg ggatccttgg aatatttcaa taaaattgat 2361  
 aaaatataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2421  
 aaaaaa 2427

<210> 36  
 <211> 531  
 <212> PRT  
 <213> human

<400> 36

Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Gln Ile Asp  
 1 5 10 15

Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp  
 20 25 30

Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp  
 35 40 45

Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu

|           |     |     |     |           |           |     |     |     |           |           |     |     |     |           |           |    |  |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----------|-----------|-----|-----|-----|-----------|-----------|-----|-----|-----|-----------|-----------|----|--|--|--|
|           | 50  |     |     |           |           | 55  |     |     |           |           |     |     |     |           |           | 60 |  |  |  |
| Arg<br>65 | Ile | Ala | Thr | Arg       | Gly<br>70 | Ala | Glu | Gln | Leu       | Ala<br>75 | Glu | Gly | Gly | Arg       | Val<br>80 |    |  |  |  |
| Val       | Tyr | Ser | Thr | Cys<br>85 | Ser       | Leu | Asn | Pro | Ile<br>90 | Glu       | Asp | Glu | Ala | Val<br>95 | Ile       |    |  |  |  |
| Ala       | Ser | Leu | Leu | Glu       | Lys       | Ser | Glu | Gly | Ala       | Leu       | Glu | Leu | Ala | Asp       | Val       |    |  |  |  |
|           |     |     |     | 100       |           |     |     | 105 |           |           |     |     |     | 110       |           |    |  |  |  |
| Ser       | Asn | Glu | Leu | Pro       | Gly       | Leu | Lys | Trp | Met       | Pro       | Gly | Ile | Thr | Gln       | Trp       |    |  |  |  |
|           |     | 115 |     |           |           |     | 120 |     |           |           |     | 125 |     |           |           |    |  |  |  |
| Lys       | Val | Met | Thr | Lys       | Asp       | Gly | Gln | Trp | Phe       | Thr       | Asp | Trp | Asp | Ala       | Val       |    |  |  |  |
|           | 130 |     |     |           |           | 135 |     |     |           |           | 140 |     |     |           |           |    |  |  |  |
| Pro       | His | Ser | Arg | His       | Thr       | Gln | Ile | Arg | Pro       | Thr       | Met | Phe | Pro | Pro       | Lys       |    |  |  |  |
| 145       |     |     |     |           | 150       |     |     |     | 155       |           |     |     |     |           | 160       |    |  |  |  |
| Asp       | Pro | Glu | Lys | Leu       | Gln       | Ala | Met | His | Leu       | Glu       | Arg | Cys | Leu | Arg       | Ile       |    |  |  |  |
|           |     |     |     | 165       |           |     |     | 170 |           |           |     |     |     | 175       |           |    |  |  |  |
| Leu       | Pro | His | His | Gln       | Asn       | Thr | Gly | Gly | Phe       | Phe       | Val | Ala | Val | Leu       | Val       |    |  |  |  |
|           |     |     | 180 |           |           |     |     | 185 |           |           |     |     | 190 |           |           |    |  |  |  |
| Lys       | Lys | Ser | Ser | Met       | Pro       | Trp | Asn | Lys | Arg       | Gln       | Pro | Lys | Leu | Gln       | Gly       |    |  |  |  |
|           |     | 195 |     |           |           |     | 200 |     |           |           |     | 205 |     |           |           |    |  |  |  |
| Lys       | Ser | Ala | Glu | Thr       | Arg       | Glu | Ser | Thr | Gln       | Leu       | Ser | Pro | Ala | Asp       | Leu       |    |  |  |  |
|           | 210 |     |     |           |           | 215 |     |     |           |           | 220 |     |     |           |           |    |  |  |  |
| Thr       | Glu | Gly | Lys | Pro       | Thr       | Asp | Pro | Ser | Lys       | Leu       | Glu | Ser | Pro | Ser       | Phe       |    |  |  |  |
| 225       |     |     |     |           | 230       |     |     |     |           | 235       |     |     |     |           | 240       |    |  |  |  |

Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala His Ala Thr Glu Asp Leu Glu  
245 250 255

Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys  
260 265 270

Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro  
275 280 285

Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp  
290 295 300

Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys  
305 310 315 320

Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu  
325 330 335

Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp  
340 345 350

Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala  
355 360 365

Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile  
370 375 380

Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro  
385 390 395 400

Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu  
405 410 415

Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro  
                   420                                  425                                  430

Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala  
                   435                                  440                                  445

Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg  
                   450                                  455                                  460

Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile  
                   465                                  470                                  475                                  480

Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val  
                                   485                                  490                                  495

Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu  
                                   500                                  505                                  510

Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly Cys Asp Pro Ala Gly Val His  
                   515                                  520                                  525

Pro Pro Arg  
                   530

<210> 37  
 <211> 1792  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (61)..(1281)  
 <223>

<400> 37  
 cttgagggga agaggctgac tgtacgttcc ttctactctg gcaccactct ccaggctgcc 60

|   |     |
|---|-----|
| atg ggg ccc agc acc cct ctc ctc atc ttg ttc ctt ttg tca tgg tcg | 108 |
| Met Gly Pro Ser Thr Pro Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Ser Trp Ser |     |
| 1 5 10 15   |     |
| gga ccc ctc caa gga cag cag cac cac ctt gtg gag tac atg gaa cgc | 156 |
| Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg |     |
| 20 25 30  |     |
| cga cta gct gct tta gag gaa cgg ctg gcc cag tgc cag gac cag agt | 204 |
| Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser |     |
| 35 40 45  |     |
| agt cgg cat gct gct gag ctg cgg gac ttc aag aac aag atg ctg cca | 252 |
| Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro |     |
| 50 55 60  |     |
| ctg ctg gag gtg gca gag aag gag cgg gag gca ctc aga act gag gcc | 300 |
| Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Ala Leu Arg Thr Glu Ala |     |
| 65 70 75 80   |     |
| gac acc atc tcc ggg aga gtg gat cgt ctg gag cgg gag gta gac tat | 348 |
| Asp Thr Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr |     |
| 85 90 95  |     |
| ctg gag acc cag aac cca gct ctg ccc tgt gta gag ttt gat gag aag | 396 |
| Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Phe Asp Glu Lys |     |
| 100 105 110   |     |
| gtg act gga ggc cct ggg acc aaa ggc aag gga aga agg aat gag aag | 444 |
| Val Thr Gly Gly Pro Gly Thr Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys |     |
| 115 120 125   |     |
| tac gat atg gtg aca gac tgt ggc tac aca atc tct caa gtg aga tca | 492 |
| Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Gly Tyr Thr Ile Ser Gln Val Arg Ser |     |
| 130 135 140   |     |
| atg aag att ctg aag cga ttt ggt ggc cca gct ggt cta tgg acc aag | 540 |
| Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Pro Ala Gly Leu Trp Thr Lys |     |
| 145 150 155 160   |     |
| gat cca ctg ggg caa aca gag aag atc tac gtg tta gat ggg aca cag | 588 |
| Asp Pro Leu Gly Gln Thr Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln |     |
| 165 170 175   |     |

|   |      |
|---|------|
| aat gac aca gcc ttt gtc ttc cca agg ctg cgt gac ttc acc ctt gcc | 636  |
| Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala |      |
| 180 185 190   |      |
| atg gct gcc cgg aaa gct tcc cga gtc cgg gtg ccc ttc ccc tgg gta | 684  |
| Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Val Arg Val Pro Phe Pro Trp Val |      |
| 195 200 205   |      |
| ggc aca ggg cag ctg gta tat ggt ggc ttt ctt tat ttt gct cgg agg | 732  |
| Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg |      |
| 210 215 220   |      |
| cct cct gga aga cct ggt gga ggt ggt gag atg gag aac act ttg cag | 780  |
| Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln |      |
| 225 230 235 240   |      |
| cta atc aaa ttc cac ctg gca aac cga aca gtg gtg gac agc tca gta | 828  |
| Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val |      |
| 245 250 255   |      |
| ttc cca gca gag ggg ctg atc ccc ccc tac ggc ttg aca gca gac acc | 876  |
| Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr |      |
| 260 265 270   |      |
| tac atc gac ctg gca gct gat gag gaa ggt ctt tgg gct gtc tat gcc | 924  |
| Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala |      |
| 275 280 285   |      |
| acc cgg gag gat gac agg cac ttg tgt ctg gcc aag tta gat cca cag | 972  |
| Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln |      |
| 290 295 300   |      |
| aca ctg gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt ccc aga gag aat | 1020 |
| Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn |      |
| 305 310 315 320   |      |
| gct gag gct gcc ttt gtc atc tgt ggg acc ctc tat gtc gtc tat aac | 1068 |
| Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn |      |
| 325 330 335   |      |
| acc cgt cct gcc agt cgg gcc cgc atc cag tgc tcc ttt gat gcc agc | 1116 |
| Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser |      |
| 340 345 350   |      |
| ggc acc ctg acc cct gaa cgg gca gca ctc cct tat ttt ccc cgc aga | 1164 |



|            |            |             |            |             |            |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     |      |  |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-----|------------|------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--|
| Gly        | Thr        | Leu         | Thr        | Pro         | Glu        | Arg | Ala        | Ala        | Leu        | Pro | Tyr | Phe | Pro | Arg | Arg |      |  |
|            |            | 355         |            |             |            |     | 360        |            |            |     |     | 365 |     |     |     |      |  |
| tat        | ggt        | gcc         | cat        | gcc         | agc        | ctc | cgc        | tat        | aac        | ccc | cga | gaa | cgc | cag | ctc | 1212 |  |
| Tyr        | Gly        | Ala         | His        | Ala         | Ser        | Leu | Arg        | Tyr        | Asn        | Pro | Arg | Glu | Arg | Gln | Leu |      |  |
|            | 370        |             |            |             |            | 375 |            |            |            | 380 |     |     |     |     |     |      |  |
| tat        | gcc        | tgg         | gat        | gat         | ggc        | tac | cag        | att        | gtc        | tat | aag | ctg | gag | atg | agg | 1260 |  |
| Tyr        | Ala        | Trp         | Asp        | Asp         | Gly        | Tyr | Gln        | Ile        | Val        | Tyr | Lys | Leu | Glu | Met | Arg |      |  |
| 385        |            |             |            |             | 390        |     |            |            | 395        |     |     |     | 400 |     |     |      |  |
| aag        | aaa        | gag         | gag        | gag         | gtt        | tga | ggagctagcc | ttgttttttg | catctttctc |     |     |     |     |     |     | 1311 |  |
| Lys        | Lys        | Glu         | Glu        | Glu         | Val        |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     |      |  |
|            |            |             |            | 405         |            |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     |      |  |
| actcccatac | atztatatta | tatccccact  | aaatttcttg | tctctcattc  | ttcaaagtgt |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1371 |  |
| ggccagttgt | ggctcaaate | ctctatatatt | ttagccaatg | gcaatcaaate | tctttcagct |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1431 |  |
| cctttgtttc | atacggaact | ccagatcctg  | agtaatcctt | ttagagcccg  | aagagtcaaa |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1491 |  |
| accctcaatg | tccctcctg  | ctctcctgcc  | ccatgtcaac | aaatttcagg  | ctaaggatgc |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1551 |  |
| cccagaccca | gggctctaac | cttgatatgcg | ggcaggccca | gggagcaggc  | agcagtgttc |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1611 |  |
| tccctcag   | agtgacttgg | ggaggagaa   | ataggaggag | acgtccagct  | ctgtcctctc |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1671 |  |
| tctctactc  | ctcccttcag | tgtcctgagg  | aacaggactt | tctccacatt  | gttttgtatt |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1731 |  |
| gcaacatttt | gcattaaaag | gaaaatccac  | tgctaaaaaa | aaaaaaaaaa  | aaaaaaaaaa |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1791 |  |
| a          |            |             |            |             |            |     |            |            |            |     |     |     |     |     |     | 1792 |  |

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 406

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; human

&lt;400&gt; 38

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Pro | Ser | Thr | Pro | Leu | Leu | Ile | Leu | Phe | Leu | Leu | Ser | Trp | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg  
                   20                                  25                                  30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser  
           35                                  40                                  45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro  
       50                                  55                                  60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Ala Leu Arg Thr Glu Ala  
   65                                  70                                  75                                  80

Asp Thr Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr  
                                   85                                  90                                  95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Phe Asp Glu Lys  
                                   100                                  105                                  110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Thr Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys  
           115                                  120                                  125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Gly Tyr Thr Ile Ser Gln Val Arg Ser  
       130                                  135                                  140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Pro Ala Gly Leu Trp Thr Lys  
   145                                  150                                  155                                  160

Asp Pro Leu Gly Gln Thr Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln  
                                   165                                  170                                  175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala  
                                   180                                  185                                  190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Val Arg Val Pro Phe Pro Trp Val

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 195   | 200 | 205 |
| Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg |     |     |
| 210   | 215 | 220 |
| Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val |     |     |
| 245   | 250 | 255 |
| Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr |     |     |
| 260   | 265 | 270 |
| Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala |     |     |
| 275   | 280 | 285 |
| Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln |     |     |
| 290   | 295 | 300 |
| Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
| Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
| Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser |     |     |
| 340   | 345 | 350 |
| Gly Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ala Ala Leu Pro Tyr Phe Pro Arg Arg |     |     |
| 355   | 360 | 365 |
| Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu |     |     |
| 370   | 375 | 380 |

Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Arg  
 385 390 395 400

Lys Lys Glu Glu Glu Val  
 405

<210> 39  
 <211> 1925  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (127)..(1278)  
 <223>

<400> 39  
 agtggagtg gacaggtata taaaggaagt acagggcctg gggaagaggc cctgtctagg 60  
 tagctggcac caggagccgt gggcaaggga agaggccaca ccctgccctg ctctgctgca 120  
 gccaga atg ggt gtg aag gcg tct caa aca ggc ttt gtg gtc ctg gtg 168  
 Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val  
 1 5 10  
 ctg ctc cag tgc tgc tct gca tac aaa ctg gtc tgc tac tac acc agc 216  
 Leu Leu Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser  
 15 20 25 30  
 tgg tcc cag tac cgg gaa ggc gat ggg agc tgc ttc cca gat gcc ctt 264  
 Trp Ser Gln Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Ser Cys Phe Pro Asp Ala Leu  
 35 40 45  
 gac cgc ttc ctc tgt acc cac atc atc tac agc ttt gcc aat ata agc 312  
 Asp Arg Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser  
 50 55 60  
 aac gat cac atc gac acc tgg gag tgg aat gat gtg acg ctc tac ggc 360  
 Asn Asp His Ile Asp Thr Trp Glu Trp Asn Asp Val Thr Leu Tyr Gly  
 65 70 75

|   |     |
|---|-----|
| atg ctc aac aca ctc aag aac agg aac ccc aac ctg aag act ctc ttg | 408 |
| Met Leu Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu |     |
| 80 85 90  |     |
| tct gtc gga gga tgg aac ttt ggg tct caa aga ttt tcc aag ata gcc | 456 |
| Ser Val Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala |     |
| 95 100 105 110  |     |
| tcc aac acc cag agt cgc cgg act ttc atc aag tca gta ccg cca ttc | 504 |
| Ser Asn Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe |     |
| 115 120 125   |     |
| ctg cgc acc cat ggc ttt gat ggg ctg gac ctt gcc tgg ctc tac cct | 552 |
| Leu Arg Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro |     |
| 130 135 140   |     |
| gga cgg aga gac aaa cag cat ttt acc acc cta atc aag gaa atg aag | 600 |
| Gly Arg Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys |     |
| 145 150 155   |     |
| gcc gaa ttt ata aag gaa gcc cag cca ggg aaa aag cag ctc ctg ctc | 648 |
| Ala Glu Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu |     |
| 160 165 170   |     |
| agc gca gca ctg tct gcg ggg aag gtc acc att gac agc agc tat gac | 696 |
| Ser Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp |     |
| 175 180 185 190   |     |
| att gcc aag ata tcc caa cac ctg gat ttc att agc atc atg acc tac | 744 |
| Ile Ala Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr |     |
| 195 200 205   |     |
| gat ttt cat gga gcc tgg cgt ggg acc aca ggc cat cac agt ccc ctg | 792 |
| Asp Phe His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu |     |
| 210 215 220   |     |
| ttc cga ggt cag gag gat gca agt cct gac aga ttc agc aac act gac | 840 |
| Phe Arg Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp |     |
| 225 230 235   |     |
| tat gct gtg ggg tac atg ttg agg ctg ggg gct cct gcc agt aag ctg | 888 |
| Tyr Ala Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu |     |
| 240 245 250   |     |
| gtg atg ggc atc ccc acc ttc ggg agg agc ttc act ctg gct tct tct | 936 |



tctatcacca aggagccaaa catcctacaa gacacagtga ccataactaat tataccccct 1688  
 gcaaagccag cttgaaacct tcacttagga acgtaatcgt gtcccctatc ctacttcccc 1748  
 ttccctaattc cacagctgct caataaagta caagagttta acagtgtgtt ggcgctttgc 1808  
 tttggtctat ctttgagcgc ccactagacc cactggactc acctccccca tctcttctgg 1868  
 gttccttcct ctgagccttg ggacccctga gcttgcagag atgaaggccg ccatgtt 1925

<210> 40

<211> 383

<212> PRT

<213> human

<400> 40

Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val Leu Leu  
 1 5 10 15

Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser Trp Ser  
 20 25 30

Gln Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Ser Cys Phe Pro Asp Ala Leu Asp Arg  
 35 40 45

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Asn Asp  
 50 55 60

His Ile Asp Thr Trp Glu Trp Asn Asp Val Thr Leu Tyr Gly Met Leu  
 65 70 75 80

Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Val  
 85 90 95

Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala Ser Asn  
 100 105 110

Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe Leu Arg  
115 120 125

Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Gly Arg  
130 135 140

Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys Ala Glu  
145 150 155 160

Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala  
165 170 175

Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp Ile Ala  
180 185 190

Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr Asp Phe  
195 200 205

His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Arg  
210 215 220

Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp Tyr Ala  
225 230 235 240

Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu Val Met  
245 250 255

Gly Ile Pro Thr Phe Gly Arg Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu Thr  
260 265 270

Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg Phe Thr  
275 280 285



Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Arg  
 290 295 300

Gly Ala Thr Val His Arg Thr Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr Ala Thr  
 305 310 315 320

Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val Lys Ser  
 325 330 335

Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met Val Trp  
 340 345 350

Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Ser Phe Cys Gly Gln Asp Leu  
 355 360 365

Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala Thr  
 370 375 380

<210> 41  
 <211> 2105  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (235)..(1752)  
 <223>

<400> 41  
 gtcccagctc gggagcacat cagaggctta gaggcgagtg ggaagggact cagacagtgc 60  
 aggacgagaa acgcccgcgg caccaaagcc cctcagagcg tcgccccgc ctctagttct 120  
 agaaagtcag tttcccgga ctggcacccc ggaacctcag gggctgccga gctggggggg 180  
 cgctcaagct gcgaggatcc gggctgcccc cgagacgagg agcgggcgcc cagg atg 237  
 Met  
 1

ggg tgc atg aag tcc aag ttc ctc cag gtc gga ggc aat aca ttc tca 285  
 Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe Ser  
                   5                                  10                                  15

aaa act gaa acc agc gcc agc cca cac tgt cct gtg tac gtg ccg gat 333  
 Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro Asp  
                   20                                  25                                  30

ccc aca tcc acc atc aag ccg ggg cct aat agc cac aac agc aac aca 381  
 Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn Thr  
                   35                                  40                                  45

cca gga atc agg gag gca ggc tct gag gac atc atc gtg gtt gcc ctg 429  
 Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala Leu  
                   50                                  55                                  60                                  65

tat gat tac gag gcc att cac cac gaa gac ctc agc ttc cag aag ggg 477  
 Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly  
                                   70                                  75                                  80

gac cag atg gtg gtc cta gag gaa tcc ggg gag tgg tgg aag gct cga 525  
 Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg  
                                   85                                  90                                  95

tcc ctg gcc acc cgg aag gag ggc tac atc cca agc aac tat gtc gcc 573  
 Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala  
                   100                                  105                                  110

cgc gtt gac tct ctg gag aca gag gag tgg ttt ttc aag ggc atc agc 621  
 Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser  
                   115                                  120                                  125

cgg aag gac gca gag cgc caa ctg ctg gct ccc ggc aac atg ctg ggc 669  
 Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly  
                   130                                  135                                  140                                  145

tcc ttc atg atc cgg gat agc gag acc act aaa gga agc tac tct ttg 717  
 Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu  
                                   150                                  155                                  160

tcc gtg cga gac tac gac cct cgg cag gga gat acc gtg aaa cat tac 765  
 Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His Tyr  
                                   165                                  170                                  175

aag atc cgg acc ctg gac aac ggg ggc ttc tac ata tcc ccc cga agc 813

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|------|
| Lys | Ile | Arg | Thr | Leu | Asp | Asn | Gly | Gly | Phe | Tyr | Ile | Ser | Pro | Arg | Ser |  |      |
|     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |  |      |
| acc | ttc | agc | act | ctg | cag | gag | ctg | gtg | gac | cac | tac | aag | aag | ggg | aac |  | 861  |
| Thr | Phe | Ser | Thr | Leu | Gln | Glu | Leu | Val | Asp | His | Tyr | Lys | Lys | Gly | Asn |  |      |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |  |      |
| gac | ggg | ctc | tgc | cag | aaa | ctg | tcg | gtg | ccc | tgc | atg | tct | tcc | aag | ccc |  | 909  |
| Asp | Gly | Leu | Cys | Gln | Lys | Leu | Ser | Val | Pro | Cys | Met | Ser | Ser | Lys | Pro |  |      |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     | 225 |  |      |
| cag | aag | cct | tgg | gag | aaa | gat | gcc | tgg | gag | atc | cct | cgg | gaa | tcc | ctc |  | 957  |
| Gln | Lys | Pro | Trp | Glu | Lys | Asp | Ala | Trp | Glu | Ile | Pro | Arg | Glu | Ser | Leu |  |      |
|     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     |     | 240 |     |  |      |
| aag | ctg | gag | aag | aaa | ctt | gga | gct | ggg | cag | ttt | ggg | gaa | gtc | tgg | atg |  | 1005 |
| Lys | Leu | Glu | Lys | Lys | Leu | Gly | Ala | Gly | Gln | Phe | Gly | Glu | Val | Trp | Met |  |      |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |  |      |
| gcc | acc | tac | aac | aag | cac | acc | aag | gtg | gca | gtg | aag | acg | atg | aag | cca |  | 1053 |
| Ala | Thr | Tyr | Asn | Lys | His | Thr | Lys | Val | Ala | Val | Lys | Thr | Met | Lys | Pro |  |      |
|     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |  |      |
| ggg | agc | atg | tcg | gtg | gag | gcc | ttc | ctg | gca | gag | gcc | aac | gtg | atg | aaa |  | 1101 |
| Gly | Ser | Met | Ser | Val | Glu | Ala | Phe | Leu | Ala | Glu | Ala | Asn | Val | Met | Lys |  |      |
|     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |  |      |
| act | ctg | cag | cat | gac | aag | ctg | gtc | aaa | ctt | cat | gcg | gtg | gtc | acc | aag |  | 1149 |
| Thr | Leu | Gln | His | Asp | Lys | Leu | Val | Lys | Leu | His | Ala | Val | Val | Thr | Lys |  |      |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     | 305 |  |      |
| gag | ccc | atc | tac | atc | atc | acg | gag | ttc | atg | gcc | aaa | gga | agc | ttg | ctg |  | 1197 |
| Glu | Pro | Ile | Tyr | Ile | Ile | Thr | Glu | Phe | Met | Ala | Lys | Gly | Ser | Leu | Leu |  |      |
|     |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     |     |     | 320 |     |  |      |
| gac | ttt | ctg | aaa | agt | gat | gag | ggc | agc | aag | cag | cca | ttg | cca | aaa | ctc |  | 1245 |
| Asp | Phe | Leu | Lys | Ser | Asp | Glu | Gly | Ser | Lys | Gln | Pro | Leu | Pro | Lys | Leu |  |      |
|     |     |     | 325 |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |     |  |      |
| att | gac | ttc | tca | gcc | cag | att | gca | gaa | ggc | atg | gcc | ttc | atc | gag | cag |  | 1293 |
| Ile | Asp | Phe | Ser | Ala | Gln | Ile | Ala | Glu | Gly | Met | Ala | Phe | Ile | Glu | Gln |  |      |
|     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |     |  |      |
| agg | aac | tac | atc | cac | cga | gac | ctc | cga | gct | gcc | aac | atc | ttg | gtc | tct |  | 1341 |
| Arg | Asn | Tyr | Ile | His | Arg | Asp | Leu | Arg | Ala | Ala | Asn | Ile | Leu | Val | Ser |  |      |

| 355  | 360 | 365 |      |
|--|-----|-----|------|
| gca tcc ctg gtg tgt aag att gct gac ttt ggc ctg gcc cgg gtc att    |     |     | 1389 |
| Ala Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val Ile    |     |     |      |
| 370  | 375 | 380 | 385  |
| gag gac aac gag tac acg gct cgg gaa ggg gcc aag ttc ccc atc aag    |     |     | 1437 |
| Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys    |     |     |      |
|  | 390 | 395 | 400  |
| tgg aca gct cct gaa gcc atc aac ttt ggc tcc ttc acc atc aag tca    |     |     | 1485 |
| Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser    |     |     |      |
|  | 405 | 410 | 415  |
| gac gtc tgg tcc ttt ggt atc ctg ctg atg gag atc gtc acc tac ggc    |     |     | 1533 |
| Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly    |     |     |      |
|  | 420 | 425 | 430  |
| cgg atc cct tac cca ggg atg tca aac cct gaa gtg atc cga gct ctg    |     |     | 1581 |
| Arg Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu    |     |     |      |
|  | 435 | 440 | 445  |
| gag cgt gga tac cgg atg cct cgc cca gag aac tgc cca gag gag ctc    |     |     | 1629 |
| Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Glu Asn Cys Pro Glu Glu Leu    |     |     |      |
|  | 450 | 455 | 460  |
| tac aac atc atg atg cgc tgc tgg aaa aac cgt ccg gag gag cgg ccg    |     |     | 1677 |
| Tyr Asn Ile Met Met Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro    |     |     |      |
|  | 470 | 475 | 480  |
| acc ttc gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc aca    |     |     | 1725 |
| Thr Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr    |     |     |      |
|  | 485 | 490 | 495  |
| gag agc cag tac caa cag cag cca tga tagggaggac cagggcaggg          |     |     | 1772 |
| Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro                                    |     |     |      |
|  | 500 | 505 |      |
| ccaggggggtg cccaggtggt ggctgcaagg tggctccagc accatccgcc agggcccaca |     |     | 1832 |
| cccccttcct actcccagac acccaccctc gcttcagcca cagtttcctc atctgtccag  |     |     | 1892 |
| tgggtaggtt ggactggaaa atctcttttt gactcttgca atccacaatc tgacattctc  |     |     | 1952 |
| aggaagcccc caagttgata tttctatttc ctggaatggt tggatttttag ttacagctgt |     |     | 2012 |

gatttggaag ggaaactttc aaaatagtga aatgaatatt taaataaaaag atataaatgc 2072

caaagtcttt accaaaaaaaa. aaaaaaaaaa aaa 2105

<210> 42

<211> 505

<212> PRT

<213> human

<400> 42

Met Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe  
1 5 10 15

Ser Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro  
20 25 30

Asp Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn  
35 40 45

Thr Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala  
50 55 60

Leu Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala  
85 90 95

Arg Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val  
100 105 110

Ala Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile  
115 120 125

Ser Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu  
130 135 140

Gly Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser  
145 150 155 160

Leu Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His  
165 170 175

Tyr Lys Ile Arg Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg  
180 185 190

Ser Thr Phe Ser Thr Leu Gln Glu Leu Val Asp His Tyr Lys Lys Gly  
195 200 205

Asn Asp Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Met Ser Ser Lys  
210 215 220

Pro Gln Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser  
225 230 235 240

Leu Lys Leu Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp  
245 250 255

Met Ala Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys  
260 265 270

Pro Gly Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Val Met  
275 280 285

Lys Thr Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Thr  
290 295 300

Lys Glu Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu

167/223

Thr Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro  
 500 505

<210> 43  
 <211> 3432  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (248).. (2572)  
 <223>

<400> 43  
 actccagcgc gcggctacct acgcttggtg cttgctttct ccagccatcg gagaccagag 60  
 ccgccccctc tgctcgagaa aggggctcag cggcggcgga agcggagggg gaccaccgtg 120  
 gagagcgcgg tcccagcccg gccactgcgg atccctgaaa ccaaaaagct cctgctgctt 180  
 ctgtaccccg cctgtccctc ccagctgcgc agggccccctt cgtgggatca tcagcccga 240  
 gacaggg atg gag agg cct ctg tgc tcc cac ctc tgc agc tgc ctg gct 289  
 Met Glu Arg Pro Leu Cys Ser His Leu Cys Ser Cys Leu Ala  
 1 5 10  
 atg ctg gcc ctc ctg tcc ccc ctg agc ctg gca cag tat gac agc tgg 337  
 Met Leu Ala Leu Leu Ser Pro Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Asp Ser Trp  
 15 20 25 30  
 ccc cat tac ccc gag tac ttc cag caa ccg gct cct gag tat cac cag 385  
 Pro His Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu Tyr His Gln  
 35 40 45  
 ccc cag gcc ccc gcc aac gtg gcc aag att cag ctg cgc ctg gct ggg 433  
 Pro Gln Ala Pro Ala Asn Val Ala Lys Ile Gln Leu Arg Leu Ala Gly  
 50 55 60  
 cag aag agg aag cac agc gag ggc cgg gtg gag gtg tac tat gat ggc 481  
 Gln Lys Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly  
 65 70 75



|   |      |
|---|------|
| cag tgg ggc acc gtg tgc gat gac gac ttc tcc atc cac gct gcc cac | 529  |
| Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His |      |
| 80 85 90  |      |
| gtc gtc tgc cgg gag ctg ggc tat gtg gag gcc aag tcc tgg act gcc | 577  |
| Val Val Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala |      |
| 95 100 105 110  |      |
| agc tcc tcc tac ggc aag gga gaa ggg ccc atc tgg tta gac aat ctc | 625  |
| Ser Ser Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu |      |
| 115 120 125   |      |
| cac tgt act ggc aac gag gcg acc ctt gca gca tgc acc tcc aat ggc | 673  |
| His Cys Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly |      |
| 130 135 140   |      |
| tgg ggc gtc act gac tgc aag cac acg gag gat gtc ggt gtg gtg tgc | 721  |
| Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys |      |
| 145 150 155   |      |
| agc gac aaa agg att cct ggg ttc aaa ttt gac aat tcg ttg atc aac | 769  |
| Ser Asp Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn |      |
| 160 165 170   |      |
| cag ata gag aac ctg aat atc cag gtg gag gac att cgg att cga gcc | 817  |
| Gln Ile Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala |      |
| 175 180 185 190   |      |
| atc ctc tca acc tac cgc aag cgc acc cca gtg atg gag ggc tac gtg | 865  |
| Ile Leu Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val |      |
| 195 200 205   |      |
| gag gtg aag gag ggc aag acc tgg aag cag atc tgt gac aag cac tgg | 913  |
| Glu Val Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp |      |
| 210 215 220   |      |
| acg gcc aag aat tcc cgc gtg gtc tgc ggc atg ttt ggc ttc cct ggg | 961  |
| Thr Ala Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly |      |
| 225 230 235   |      |
| gag agg aca tac aat acc aaa gtg tac aaa atg ttt gcc tca cgg agg | 1009 |
| Glu Arg Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg |      |
| 240 245 250   |      |
| aag cag cgc tac tgg cca ttc tcc atg gac tgc acc ggc aca gag gcc | 1057 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|------|
| Lys | Gln | Arg | Tyr | Trp | Pro | Phe | Ser | Met | Asp | Cys | Thr | Gly | Thr | Glu | Ala |  |      |
| 255 |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |  |      |
| cac | atc | tcc | agc | tgc | aag | ctg | ggc | ccc | cag | gtg | tca | ctg | gac | ccc | atg |  | 1105 |
| His | Ile | Ser | Ser | Cys | Lys | Leu | Gly | Pro | Gln | Val | Ser | Leu | Asp | Pro | Met |  |      |
|     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |  |      |
| aag | aat | gtc | acc | tgc | gag | aat | ggg | ctg | ccg | gcc | gtg | gtg | agt | tgt | gtg |  | 1153 |
| Lys | Asn | Val | Thr | Cys | Glu | Asn | Gly | Leu | Pro | Ala | Val | Val | Ser | Cys | Val |  |      |
|     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |  |      |
| cct | ggg | cag | gtc | ttc | agc | cct | gac | gga | ccc | tcg | aga | ttc | cgg | aaa | gca |  | 1201 |
| Pro | Gly | Gln | Val | Phe | Ser | Pro | Asp | Gly | Pro | Ser | Arg | Phe | Arg | Lys | Ala |  |      |
|     |     | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |  |      |
| tac | aag | cca | gag | caa | ccc | ctg | gtg | cga | ctg | aga | ggc | ggt | gcc | tac | atc |  | 1249 |
| Tyr | Lys | Pro | Glu | Gln | Pro | Leu | Val | Arg | Leu | Arg | Gly | Gly | Ala | Tyr | Ile |  |      |
|     | 320 |     |     |     |     | 325 |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     |  |      |
| ggg | gag | ggc | cgc | gtg | gag | gtg | ctc | aaa | aat | gga | gaa | tgg | ggg | acc | gtc |  | 1297 |
| Gly | Glu | Gly | Arg | Val | Glu | Val | Leu | Lys | Asn | Gly | Glu | Trp | Gly | Thr | Val |  |      |
| 335 |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |  |      |
| tgc | gac | gac | aag | tgg | gac | ctg | gtg | tcg | gcc | agt | gtg | gtc | tgc | aga | gag |  | 1345 |
| Cys | Asp | Asp | Lys | Trp | Asp | Leu | Val | Ser | Ala | Ser | Val | Val | Cys | Arg | Glu |  |      |
|     |     |     | 355 |     |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |  |      |
| ctg | ggc | ttt | ggg | agt | gcc | aaa | gag | gca | gtc | act | ggc | tcc | cga | ctg | ggg |  | 1393 |
| Leu | Gly | Phe | Gly | Ser | Ala | Lys | Glu | Ala | Val | Thr | Gly | Ser | Arg | Leu | Gly |  |      |
|     |     | 370 |     |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |  |      |
| caa | ggg | atc | gga | ccc | atc | cac | ctc | aac | gag | atc | cag | tgc | aca | ggc | aat |  | 1441 |
| Gln | Gly | Ile | Gly | Pro | Ile | His | Leu | Asn | Glu | Ile | Gln | Cys | Thr | Gly | Asn |  |      |
|     |     | 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |  |      |
| gag | aag | tcc | att | ata | gac | tgc | aag | ttc | aat | gcc | gag | tct | cag | ggc | tgc |  | 1489 |
| Glu | Lys | Ser | Ile | Ile | Asp | Cys | Lys | Phe | Asn | Ala | Glu | Ser | Gln | Gly | Cys |  |      |
|     | 400 |     |     |     |     | 405 |     |     |     | 410 |     |     |     |     |     |  |      |
| aac | cac | gag | gag | gat | gct | ggg | gtg | aga | tgc | aac | acc | cct | gcc | atg | ggc |  | 1537 |
| Asn | His | Glu | Glu | Asp | Ala | Gly | Val | Arg | Cys | Asn | Thr | Pro | Ala | Met | Gly |  |      |
| 415 |     |     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     | 430 |     |  |      |
| ttg | cag | aag | aag | ctg | cgc | ctg | aac | ggc | ggc | cgc | aat | ccc | tac | gag | ggc |  | 1585 |
| Leu | Gln | Lys | Lys | Leu | Arg | Leu | Asn | Gly | Gly | Arg | Asn | Pro | Tyr | Glu | Gly |  |      |

| 435   | 440 | 445 |      |
|---|-----|-----|------|
| cga gtg gag gtg ctg gtg gag aga aac ggg tcc ctt gtg tgg ggg atg |     |     | 1633 |
| Arg Val Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met |     |     |      |
| 450   | 455 | 460 |      |
| gtg tgt ggc caa aac tgg ggc atc gtg gag gcc atg gtg gtc tgc cgc |     |     | 1681 |
| Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg |     |     |      |
| 465   | 470 | 475 |      |
| cag ctg ggc ctg gga ttc gcc agc aac gcc ttc cag gag acc tgg tat |     |     | 1729 |
| Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr |     |     |      |
| 480   | 485 | 490 |      |
| tgg cac gga gat gtc aac agc aac aaa gtg gtc atg agt gga gtg aag |     |     | 1777 |
| Trp His Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys |     |     |      |
| 495   | 500 | 505 | 510  |
| tgc tcg gga acg gag ctg tcc ctg gcg cac tgc cgc cac gac ggg gag |     |     | 1825 |
| Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu |     |     |      |
| 515   | 520 | 525 |      |
| gac gtg gcc tgc ccc cag ggc gga gtg cag tac ggg gcc gga gtt gcc |     |     | 1873 |
| Asp Val Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala |     |     |      |
| 530   | 535 | 540 |      |
| tgc tca gaa acc gcc cct gac ctg gtc ctc aat gcg gag atg gtg cag |     |     | 1921 |
| Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln |     |     |      |
| 545   | 550 | 555 |      |
| cag acc acc tac ctg gag gac cgg ccc atg ttc atg ctg cag tgt gcc |     |     | 1969 |
| Gln Thr Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala |     |     |      |
| 560   | 565 | 570 |      |
| atg gag gag aac tgc ctc tcg gcc tca gcc gcg cag acc gac ccc acc |     |     | 2017 |
| Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr |     |     |      |
| 575   | 580 | 585 | 590  |
| acg ggc tac cgc cgg ctc ctg cgc ttc tcc tcc cag atc cac aac aat |     |     | 2065 |
| Thr Gly Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn |     |     |      |
| 595   | 600 | 605 |      |
| ggc cag tcc gac ttc cgg ccc aag aac ggc cgc cac gcg tgg atc tgg |     |     | 2113 |
| Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp |     |     |      |
| 610   | 615 | 620 |      |

|   |      |
|---|------|
| cac gac tgt cac agg cac tac cac agc atg gag gtg ttc acc cac tat<br>His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr<br>625 630 635     | 2161 |
| gac ctg ctg aac ctc aat ggc acc aag gtg gca gag ggc cac aag gcc<br>Asp Leu Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala<br>640 645 650     | 2209 |
| agc ttc tgc ttg gag gac aca gaa tgt gaa gga gac atc cag aag aat<br>Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn<br>655 660 665 670 | 2257 |
| tac gag tgt gcc aac ttc ggc gat cag ggc atc acc atg ggc tgc tgg<br>Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp<br>675 680 685     | 2305 |
| gac atg tac cgc cat gac atc gac tgc cag tgg gtt gac atc act gac<br>Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp<br>690 695 700     | 2353 |
| gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt gtt att aac ccc aac ttc<br>Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe<br>705 710 715     | 2401 |
| gag gtt gca gaa tcc gat tac tcc aac aac atc atg aaa tgc agg agc<br>Glu Val Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser<br>720 725 730     | 2449 |
| cgc tat gac ggc cac cgc atc tgg atg tac aac tgc cac ata ggt ggt<br>Arg Tyr Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly<br>735 740 745 750 | 2497 |
| tcc ttc agc gaa gag acg gaa aaa aag ttt gag cac ttc agc ggg ctc<br>Ser Phe Ser Glu Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu<br>755 760 765     | 2545 |
| tta aac aac cag ctg tcc ccg cag taa agaagcctgc gtggtcaact<br>Leu Asn Asn Gln Leu Ser Pro Gln<br>770   | 2592 |
| cctgtcttca ggccacacca catcttccat gggacttccc cccaacaact gagtctgaac   | 2652 |
| gaatgccacg tgccctcacc cagcccggcc cccaccctgt ccagaccct acagctgtgt  | 2712 |

ctaagctcag gaggaagg accctcccat cattcatggg gggctgctac ctgacccttg 2772  
 gggcctgaga aggccttggg ggggtgggt ttgtccacag agctgctgga gcagcaccaa 2832  
 gagccagtct tgaccgggat gaggcccaca gacaggttgt catcagcttg tccattcaa 2892  
 gccaccgagc tcaccacaga cacagtggag cgcgctctt ctccagtga acgtggacaa 2952  
 atgcgggctc atcagcccc ccagagaggg tcaggccgaa cccatttct cctcctctta 3012  
 ggtcattttc agcaaacttg aatatctaga cctctcttcc aatgaaacc tccagtctat 3072  
 tatagtcaca tagataatgg tgccacgtgt tttctgattt ggtgagctca gacttggtgc 3132  
 ttccctctcc acaaccccca ccccttgttt ttcaagatac tattattata tttcacaga 3192  
 cttttgaagc acaaatttat tggcatttaa tattggacat ctgggccctt ggaagtacaa 3252  
 atctaaggaa aaaccaacc actgtgtaag tgactcatct tctgttgtt ccaattctgt 3312  
 gggtttttga ttcaacggtg ctataaccag ggtcctgggt gacagggcgc tactgagca 3372  
 ccatgtgtca tcacagacac ttacacatac ttgaaacttg gaataaaaga aagatttatg 3432

<210> 44  
 <211> 774  
 <212> PRT  
 <213> human

<400> 44

Met Glu Arg Pro Leu Cys Ser His Leu Cys Ser Cys Leu Ala Met Leu  
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Pro Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Asp Ser Trp Pro His  
 20 25 30

Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu Tyr His Gln Pro Gln  
 35 40 45

Ala Pro Ala Asn Val Ala Lys Ile Gln Leu Arg Leu Ala Gly Gln Lys

50

55

60

Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly Gln Trp  
 65 70 75 80

Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His Val Val  
 85 90 95

Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala Ser Ser  
 100 105 110

Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu His Cys  
 115 120 125

Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly Trp Gly  
 130 135 140

Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys Ser Asp  
 145 150 155 160

Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn Gln Ile  
 165 170 175

Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala Ile Leu  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val Glu Val  
 195 200 205

Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp Thr Ala  
 210 215 220

Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly Glu Arg  
 225 230 235 240

Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg Lys Gln  
245 250 255

Arg Tyr Trp Pro Phe Ser Met Asp Cys Thr Gly Thr Glu Ala His Ile  
260 265 270

Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Gln Val Ser Leu Asp Pro Met Lys Asn  
275 280 285

Val Thr Cys Glu Asn Gly Leu Pro Ala Val Val Ser Cys Val Pro Gly  
290 295 300

Gln Val Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys Ala Tyr Lys  
305 310 315 320

Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Ile Gly Glu  
325 330 335

Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr Val Cys Asp  
340 345 350

Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg Glu Leu Gly  
355 360 365

Phe Gly Ser Ala Lys Glu Ala Val Thr Gly Ser Arg Leu Gly Gln Gly  
370 375 380

Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Ile Gln Cys Thr Gly Asn Glu Lys  
385 390 395 400

Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Ala Glu Ser Gln Gly Cys Asn His  
405 410 415

Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Thr Pro Ala Met Gly Leu Gln  
 420 425 430

Lys Lys Leu Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu Gly Arg Val  
 435 440 445

Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met Val Cys  
 450 455 460

Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg Gln Leu  
 465 470 475 480

Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr Trp His  
 485 490 495

Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys Cys Ser  
 500 505 510

Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu Asp Val  
 515 520 525

Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala Cys Ser  
 530 535 540

Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln Gln Thr  
 545 550 555 560

Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala Met Glu  
 565 570 575

Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr Thr Gly  
 580 585 590



Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn Gly Gln  
 595 600 605

Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp His Asp  
 610 615 620

Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr Asp Leu  
 625 630 635 640

Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala Ser Phe  
 645 650 655

Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn Tyr Glu  
 660 665 670

Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp Asp Met  
 675 680 685

Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp Val Pro  
 690 695 700

Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe Glu Val  
 705 710 715 720

Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser Arg Tyr  
 725 730 735

Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly Ser Phe  
 740 745 750

Ser Glu Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu Leu Asn  
 755 760 765

Asn Gln Leu Ser Pro Gln

770

<210> 45  
 <211> 3543.  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (373).. (3003)  
 <223>

<400> 45  
 ccccggaac aggaaccctg gtggacgggt cccagcaggc ttcttcggtg cccgagaggg 60  
 agcgggtgcc caaggggggtg gtccctgtgg caggtcccgg ggtgggggcg cggcgtccg 120  
 ggaagagcct tccgcaggtc cccgccccgt cacgtgggcg ccggccccgg ccgctgcggt 180  
 cggtcgcgtg gttggtcggg cgcttggtcc ggcatgtggt cggtagggcca gtggcccgtc 240  
 gctcgtttct gggctctcat gtttgaaggt gggagggaca cgggagcggc ccgcacacct 300  
 gagccgcccc gagaggagcc tcggccccgt acccagtaag aagaggagga ggccaggcag 360  
 gcaaaaggag tc atg gct tct gat gct agt cat gcg ctg gaa gct gcc ctg 411  
                   Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu  
                   1                  5                  10  
 gag caa atg gac ggg atc att gca ggc act aaa aca ggt gca gat ctt 459  
 Glu Gln Met Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu  
           15                  20                  25  
 agt gat ggt act tgt gag cct gga ctg gct tcc ccg gcc tcc tac atg 507  
 Ser Asp Gly Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met  
 30                  35                  40                  45  
 aac ccc ttc ccg gtg ctc cat ctc atc gag gac ttg agg ctg gcc ttg 555  
 Asn Pro Phe Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu  
                   50                  55                  60  
 gag atg ctg gag ctt cct cag gag aga gca gcc ctc ctg agc cag atc 603  
 Glu Met Leu Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile  
           65                  70                  75

|   |      |
|---|------|
| cct ggc cca aca gct gcc tac ata aag gaa tgg ttt gaa gag agc ttg | 651  |
| Pro Gly Pro Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu |      |
| 80 85 90  |      |
| tcc cag gta aac cac cac agt gct gct agt aat gaa acc tac cag gaa | 699  |
| Ser Gln Val Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu |      |
| 95 100 105  |      |
| cgc ttg gca cgt cta gaa ggg gat aag gag tcc ctc ata ttg cag gtg | 747  |
| Arg Leu Ala Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val |      |
| 110 115 120 125   |      |
| agt gtc ctc aca gac caa gta gaa gcc cag gga gaa aag att cga gac | 795  |
| Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp |      |
| 130 135 140   |      |
| ctg gaa gtg tgt ctg gaa gga cac cag gtg aaa ctc aat gct gct gaa | 843  |
| Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu |      |
| 145 150 155   |      |
| gag atg ctt caa cag gag ctg cta agc cgc aca tct ctt gag acc cag | 891  |
| Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln |      |
| 160 165 170   |      |
| aag ctc gat ctg atg act gaa gtg tct gag ctg aag ctc aag ctg gtt | 939  |
| Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val |      |
| 175 180 185   |      |
| ggc atg gag aag gag cag aga gag cag gag gag aag cag aga aaa gca | 987  |
| Gly Met Glu Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala |      |
| 190 195 200 205   |      |
| gag gag tta ctg caa gag ctc agg cac ctc aaa atc aaa gtg gaa gag | 1035 |
| Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu |      |
| 210 215 220   |      |
| ttg gaa aat gaa agg aat cag tat gaa tgg aag cta aag gcc act aag | 1083 |
| Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys |      |
| 225 230 235   |      |
| gct gaa gtc gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc ctg aaa gat gca gaa | 1131 |
| Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu |      |
| 240 245 250   |      |

|   |      |
|---|------|
| att gag cgt ctg cac agc cag ctc tcc cgg aca gca gct ctc cac agt     | 1179 |
| Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser     |      |
| 255 260 265   |      |
| <br>gag agt cac aca gag aga gac caa gaa att caa cgt ctg aaa atg ggg | 1227 |
| Glu Ser His Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly     |      |
| 270 275 280 285   |      |
| <br>atg gaa act ttg ctg ctt gcc aat gaa gat aag gac cgt cgg ata gag | 1275 |
| Met Glu Thr Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu     |      |
| 290 295 300   |      |
| <br>gag ctt acg ggg ctg tta aac cag tac cgg aag gta aag gag att gtg | 1323 |
| Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val     |      |
| 305 310 315   |      |
| <br>atg gtc act caa ggg cct tcg gag aga act ctc tca atc aat gaa gaa | 1371 |
| Met Val Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu     |      |
| 320 325 330   |      |
| <br>gaa ccg gag gga ggt ttc agc aag tgg aac gct aca aat aag gac cct | 1419 |
| Glu Pro Glu Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro     |      |
| 335 340 345   |      |
| <br>gaa gaa tta ttt aaa caa gag atg cct cca aga tgt agc tct cct aca | 1467 |
| Glu Glu Leu Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr     |      |
| 350 355 360 365   |      |
| <br>gtg ggg cca cct cca ttg cca cag aaa tca ctg gaa acc agg gct cag | 1515 |
| Val Gly Pro Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln     |      |
| 370 375 380   |      |
| <br>aaa aag ctc tct tgt agt cta gaa gac ttg aga agt gaa tct gtg gat | 1563 |
| Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp     |      |
| 385 390 395   |      |
| <br>aag tgt atg gat ggg aac cag ccc ttc ccg gtg tta gaa ccc aag gac | 1611 |
| Lys Cys Met Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp     |      |
| 400 405 410   |      |
| <br>agc cct ttc ttg gcg gag cac aaa tat ccc act tta cct ggg aag ctt | 1659 |
| Ser Pro Phe Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu     |      |
| 415 420 425   |      |
| <br>tca gga gcc acg ccc aat gga gag gct gcc aaa tct cct ccc acc atc | 1707 |

|   |             |
|---|-------------|
| Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile |             |
| 430   | 435 440 445 |
| tgc cag cct gac gcc acg ggg agc agc ctg ctg agg ctg aga gac aca | 1755        |
| Cys Gln Pro Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr |             |
|   | 450 455 460 |
| gaa agt ggc tgg gac gac act gct gtg gtc aat gac ctc tca tcc aca | 1803        |
| Glu Ser Gly Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr |             |
|   | 465 470 475 |
| tca tcg ggc act gaa tca ggt cct cag tct cct ctg aca cca gat ggt | 1851        |
| Ser Ser Gly Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly |             |
|   | 480 485 490 |
| aaa cgg aat ccc aaa ggc att aag aag ttc tgg gga aaa atc cga aga | 1899        |
| Lys Arg Asn Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg |             |
|   | 495 500 505 |
| act cag tca gga aat ttc tac act gac acg ctg ggg atg gca gag ttt | 1947        |
| Thr Gln Ser Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe |             |
| 510   | 515 520 525 |
| cga cga ggt ggg ctc cgg gca acc gca ggg cca aga ctc tct agg acc | 1995        |
| Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr |             |
|   | 530 535 540 |
| agg gac tcc aag gga cag aaa agt gac gcc aat gcc ccc ttt gcc cag | 2043        |
| Arg Asp Ser Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln |             |
|   | 545 550 555 |
| tgg agc aca gag cgt gtg tgt gca tgg ctg gag gac ttt ggc ctg gct | 2091        |
| Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala |             |
|   | 560 565 570 |
| cag tat gtg atc ttt gcc agg cag tgg gta tct tct ggc cac acc tta | 2139        |
| Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu |             |
|   | 575 580 585 |
| ttg aca gcc acc cct cag gac atg gaa aag gag cta gga att aag cac | 2187        |
| Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His |             |
| 590   | 595 600 605 |
| cca ctc cac agg aag aag ctt gtt tta gca gtg aaa gcc atc aac acc | 2235        |
| Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr |             |

| 610   | 615 | 620 |      |
|---|-----|-----|------|
| aaa cag gag gag aag tct gca ctg cta gac cac att tgg gtg aca agg |     |     | 2283 |
| Lys Gln Glu Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg |     |     |      |
| 625   | 630 | 635 |      |
| tgg ctt gat gat att ggc tta ccc cag tac aaa gac cag ttt cat gaa |     |     | 2331 |
| Trp Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu |     |     |      |
| 640   | 645 | 650 |      |
| tct aga gtt gac aga cga atg ctg caa tac cta act gtg aac gat tta |     |     | 2379 |
| Ser Arg Val Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu |     |     |      |
| 655   | 660 | 665 |      |
| ctc ttc tta aaa gtc acc agc caa cta cat cat ctc agc atc aaa tgt |     |     | 2427 |
| Leu Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys |     |     |      |
| 670   | 675 | 680 | 685  |
| gcc att cac gtg ctg cat gtc aac aag ttc aac ccc cac tgc ctg cac |     |     | 2475 |
| Ala Ile His Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His |     |     |      |
| 690   | 695 | 700 |      |
| cgg cgg cca gct gat gag agt aac ctt tct cct tca gaa gtt gta cag |     |     | 2523 |
| Arg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln |     |     |      |
| 705   | 710 | 715 |      |
| tgg tcc aac cac agg gtg atg gag tgg tta cga tct gtg gac ctg gca |     |     | 2571 |
| Trp Ser Asn His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala |     |     |      |
| 720   | 725 | 730 |      |
| gag tat gca ccc aat ctt cga ggg agt gga gtc cat gga ggc ctc att |     |     | 2619 |
| Glu Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile |     |     |      |
| 735   | 740 | 745 |      |
| atc ctg gag cca cgc ttc act ggg gac acc ctg gct atg ctt ctc aac |     |     | 2667 |
| Ile Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn |     |     |      |
| 750   | 755 | 760 | 765  |
| atc ccc cca caa aag acg ctc ctc agg cgc cac ctg acc acc aag ttc |     |     | 2715 |
| Ile Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe |     |     |      |
| 770   | 775 | 780 |      |
| aat gcc ttg att ggt ccg gag gct gaa cag gag aag cga gag aaa atg |     |     | 2763 |
| Asn Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met |     |     |      |
| 785   | 790 | 795 |      |

gcc tca cca gct tac aca cca ctg acc acc aca gcc aaa gtc cgg cca 2811  
 Ala Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro  
 800 805 810

agg aaa cta gga ttt tca cac ttc gga aac ata aga aaa aag aag ttc 2859  
 Arg Lys Leu Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Lys Phe  
 815 820 825

gat gaa tgg acg gac tac att tgc cca atg gag ccc agt gac ggt gtc 2907  
 Asp Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val  
 830 835 840 845

agt gat agt cac agg gtc tac agt ggc tac cgg ggc ctc agc ccc ctt 2955  
 Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu  
 850 855 860

gat gcc cct gaa ctg gat ggg ctg gac cag gtg gga cag att agc tga 3003  
 Asp Ala Pro Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser  
 865 870 875

tgcccttgtc acctgccctc tgtgcaccct gagagctcac agtaacactg tgtgtgtcac 3063

catataactg cacctcacc cgcacgtgt gcatgactcg cagagaatat tccagcaatt 3123

gtgtacccct gggccagtct ctttgaacct tgagggtggc caggatctgg agctgcatct 3183

ctaaggggcc aggctttggg gaccattgcc aaagggtggac tcaggaggaa agacacttaa 3243

agacactttt acatgtctag taattcttga tgttcatctt cagcaccagt ggaaacacat 3303

gaacttcgat gcaggtcag agaccatgga cactccacag aggctcagct ctcaggcacc 3363

ccctacactt cagttgaggg aaaagctcaa gtgccttagg cccgtggacc acagtcttgg 3423

ctgagatcaa agggatgagc aacagggact tctgccacag tgacaatgga attgtgttgt 3483

gccttacttc agagggtggtc tcttctttct tgtaataaaa gcaatattta tgcggaaagc 3543

<210> 46

<211> 876

<212> PRT

<213> human

&lt;400&gt; 46

Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met  
 1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu Ser Asp Gly  
 20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met Asn Pro Phe  
 35 40 45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu  
 50 55 60

Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile Pro Gly Pro  
 65 70 75 80

Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu Ser Gln Val  
 85 90 95

Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala  
 100 105 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu  
 115 120 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val  
 130 135 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu  
 145 150 155 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp  
 165 170 175



Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu  
180 185 190

Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu  
195 200 205

Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn  
210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val  
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg  
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser Glu Ser His  
260 265 270

Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr  
275 280 285

Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr  
290 295 300

Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val Met Val Thr  
305 310 315 320

Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu Glu Pro Glu  
325 330 335

Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro Glu Glu Leu  
340 345 350

Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Val Gly Pro  
 355 360 365

Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln Lys Lys Leu  
 370 375 380

Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp Lys Cys Met  
 385 390 395 400

Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp Ser Pro Phe  
 405 410 415

Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala  
 420 425 430

Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile Cys Gln Pro  
 435 440 445

Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr Glu Ser Gly  
 450 455 460

Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr Ser Ser Gly  
 465 470 475 480

Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly Lys Arg Asn  
 485 490 495

Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser  
 500 505 510

Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly  
 515 520 525

Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Ser

530

535

540

Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr  
 545 550 555 560

Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala Gln Tyr Val  
 565 570 575

Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala  
 580 585 590

Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His  
 595 600 605

Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr Lys Gln Glu  
 610 615 620

Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp  
 625 630 635 640

Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val  
 645 650 655

Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu  
 660 665 670

Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His  
 675 680 685

Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His Arg Arg Pro  
 690 695 700

Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn  
 705 710 715 720

His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala  
725 730 735

Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu  
740 745 750

Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro  
755 760 765

Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu  
770 775 780

Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met Ala Ser Pro  
785 790 795 800

Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu  
805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser  
820 825 830

Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val Ser Asp Ser  
835 840 845

His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Ala Pro  
850 855 860

Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser  
865 870 875

<210> 47

<211> 2819

<212> DNA

&lt;213&gt; human

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (77).. (1180)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 47

ctgggcccag ctcccccgag aggtggtcgg atcctctggg ctgctcggtc gatgcctgtg 60

ccactgacgt ccaggc atg agg tgg ttc ctg ccc tgg acg ctg gca gca gtg 112

Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val

1

5

10

aca gca gca gcc gcc agc acc gtc ctg gcc acg gcc ctc tct cca gcc 160

Thr Ala Ala Ala Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala

15

20

25

cct acg acc atg gac ttt acc cca gct cca ctg gag gac acc tcc tca 208

Pro Thr Thr Met Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser

30

35

40

cgc ccc caa ttc tgc aag tgg cca tgt gag tgc ccg cca tcc cca ccc 256

Arg Pro Gln Phe Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro

45

50

55

60

cgc tgc ccg ctg ggg gtc agc ctc atc aca gat ggc tgt gag tgc tgt 304

Arg Cys Pro Leu Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys

65

70

75

aag atg tgc gct cag cag ctt ggg gac aac tgc acg gag gct gcc atc 352

Lys Met Cys Ala Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile

80

85

90

tgt gac ccc cac cgg ggc ctc tac tgt gac tac agc ggg gac cgc ccg 400

Cys Asp Pro His Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro

95

100

105

agg tac gca ata gga gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgc gtc 448

Arg Tyr Ala Ile Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val

110

115

120

ctg gat ggg gtg cgc tac aac aac ggc cag tcc ttc cag cct aac tgc 496

Leu Asp Gly Val Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys

125

130

135

140

|   |      |
|---|------|
| aag tac aac tgc acg tgc atc gac ggc gcg gtg ggc tgc aca cca ctg | 544  |
| Lys Tyr Asn Cys Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu |      |
| 145 150 155   |      |
| tgc ctc cga gtg cgc ccc ccg cgt ctc tgg tgc ccc cac ccg cgg cgc | 592  |
| Cys Leu Arg Val Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg |      |
| 160 165 170   |      |
| gtg agc ata cct ggc cac tgc tgt gag cag tgg gta tgt gag gac gac | 640  |
| Val Ser Ile Pro Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp |      |
| 175 180 185   |      |
| gcc aag agg cca cgc aag acc gca ccc cgt gac aca gga gcc ttc gat | 688  |
| Ala Lys Arg Pro Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp |      |
| 190 195 200   |      |
| gct gtg ggt gag gtg gag gca tgg cac agg aac tgc ata gcc tac aca | 736  |
| Ala Val Gly Glu Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr |      |
| 205 210 215 220   |      |
| agc ccc tgg agc cct tgc tcc acc agc tgc ggc ctg ggg gtc tcc act | 784  |
| Ser Pro Trp Ser Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr |      |
| 225 230 235   |      |
| cgg atc tcc aat gtt aac gcc cag tgc tgg cct gag caa gag agc cgc | 832  |
| Arg Ile Ser Asn Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg |      |
| 240 245 250   |      |
| ctc tgc aac ttg cgg cca tgc gat gtg gac atc cat aca ctc att aag | 880  |
| Leu Cys Asn Leu Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys |      |
| 255 260 265   |      |
| gca ggg aag aag tgt ctg gct gtg tac cag cca gag gca tcc atg aac | 928  |
| Ala Gly Lys Lys Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn |      |
| 270 275 280   |      |
| ttc aca ctt gcg ggc tgc atc agc aca cgc tcc tat caa ccc aag tac | 976  |
| Phe Thr Leu Ala Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr |      |
| 285 290 295 300   |      |
| tgt gga gtt tgc atg gac aat agg tgc tgc atc ccc tac aag tct aag | 1024 |
| Cys Gly Val Cys Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys |      |
| 305 310 315   |      |

act atc gac gtg tcc ttc cag tgt cct gat ggg ctt ggc ttc tcc cgc 1072  
 Thr Ile Asp Val Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg  
 320 325 330

cag gtc cta tgg att aat gcc tgc ttc tgt aac ctg agc tgt agg aat 1120  
 Gln Val Leu Trp Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn  
 335 340 345

ccc aat gac atc ttt gct gac ttg gaa tcc tac cct gac ttc tca gaa 1168  
 Pro Asn Asp Ile Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu  
 350 355 360

att gcc aac tag gcaggcacia atcttgggtc ttggggacta acccaatgcc 1220  
 Ile Ala Asn  
 365

tgtgaagcag tcagccctta tggccaataa cttttcacca atgagcctta gttaccctga 1280

tctggaccct tggcctccat ttctgtctct aaccattcaa atgacgcctg atgggtctgc 1340

tcaggcccat gctatgagtt ttctccttga tatcattcag catctactct aaagaaaaat 1400

gcctgtctct agctgttctg gactacaccc aagcctgac cagcctttcc aagtcactag 1460

aagtctgct ggatcttgcc taaatcccaa gaaatggaat caggtagact tttaatatca 1520

ctaatttctt ctttagatgc caaaccacia gactctttgg gtccattcag atgaatagat 1580

ggaatttgga acaatagaat aatctattat ttggagcctg ccaagaggta ctgtaatggg 1640

taattctgac gtcagcgac caaaactatc ctgattccaa atatgtatgc acctcaaggt 1700

catcaaacat ttgccaagtg agttgaatag ttgcttaatt ttgattttta atggaaagtt 1760

gtatccatta acctgggcat tgttgagggt aagtttctct tcaccctac actgtgaagg 1820

gtacagatta ggtttgtccc agtcagaaat aaaatttgat aaacattcct gttgatggga 1880

aaagccccc gtaatactc cagagacagg gaaaggcag cccgtttcag aaggaccaat 1940

tgactctcac actgaatcag ctgctgactg gcagggcttt gggcagttgg ccaggctctt 2000

ccttgaatct tctcccttgt cctgcttggg gtcatagga attggtgaagg cctctggact 2060

ggcctgtctg gccctgaga gtggtgccct ggaacactcc tctactctta cagagccttg 2120

agagacccag ctgcagacca tgccagaccc actgaaatga ccaagacagg ttcaggtagg 2180  
 ggtgtgggtc aaaccaagaa gtgggtgccc ttggtagcag cctgggggtga cctctagagc 2240  
 tggaggctgt gggactccag gggccccgt gttcaggaca catctattgc agagactcat 2300  
 ttcacagcct ttcgttctgc tgaccaaag ggcagttttc tggtaggaag atggaggttt 2360  
 accggttggt tagaaacaga aatagactta ataaaggttt aaagctgaag aggttgaagc 2420  
 taaaaggaaa aggttggtgt taatgaatat caggctatta tttattgtat taggaaaata 2480  
 taatatattac tgtagaatt cttttattta gggccttttc tgtgccagac attgctctca 2540  
 gtgctttgca tgtattagct cactgaatct tcacgacaat gttgagaagt tccattatt 2600  
 atttctgttc ttacaaatgt gaaacggaag ctcatagagg tgagaaaact caaccagagt 2660  
 caccagttg gtgactggga aagttaggat tcagatcgaa attggactgt ctttataacc 2720  
 catattttcc ccctgttttt agagcttcca aatgtgtcag aataggaaaa cattgcaata 2780  
 aatggcttga ttttttaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2819

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 367

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; human

&lt;400&gt; 48

Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Thr Ala Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala Pro Thr Thr Met  
 20 25 30

Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser Arg Pro Gln Phe  
 35 40 45



Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu  
 50 55 60

Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Met Cys Ala  
 65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His  
 85 90 95

Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile  
 100 105 110

Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val  
 115 120 125

Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys Lys Tyr Asn Cys  
 130 135 140

Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Arg Val  
 145 150 155 160

Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Ser Ile Pro  
 165 170 175

Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp Ala Lys Arg Pro  
 180 185 190

Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp Ala Val Gly Glu  
 195 200 205

Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser  
 210 215 220

Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr Arg Ile Ser Asn

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 225   | 230 | 235 | 240 |
| Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu |     |     |     |
|   | 245 | 250 | 255 |
| Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys Ala Gly Lys Lys |     |     |     |
|   | 260 | 265 | 270 |
| Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn Phe Thr Leu Ala |     |     |     |
|   | 275 | 280 | 285 |
| Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys |     |     |     |
|   | 290 | 295 | 300 |
| Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Asp Val |     |     |     |
|   | 305 | 310 | 315 |
| Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp |     |     |     |
|   | 325 | 330 | 335 |
| Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile |     |     |     |
|   | 340 | 345 | 350 |
| Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu Ile Ala Asn     |     |     |     |
|   | 355 | 360 | 365 |

<210> 49  
 <211> 1768  
 <212> DNA  
 <213> human

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (356).. (868)  
 <223>

&lt;400&gt; 49

ggcacgaggc tgctgtctgc ggaggaaact gcatcgacgg acggccgccc agctacggga 60

ggacctggag tggcactggg cgcccgacgg accatccccg ggaccgcct gcccctcggc 120

gccccgcccc gccgggcccgc tccccgtcgg gttccccagc cacagcctta cctacgggct 180

cctgactccg caaggcttcc agaagatgct cgaaccaccg gccggggcct cggggcagca 240

gtgaggagg cgtccagccc ccactcagc tcttctctc ctgtgccagg ggctccccgg 300

gggatgagca tgggtgtttt ccctcggagc cccctggctc gggacgtctg agaag atg 358  
Met  
1ccg gtc atg agg ctg ttc cct tgc ttc ctg cag ctc ctg gcc ggg ctg 406  
Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly Leu  
5 10 15gcg ctg cct gct gtg ccc ccc cag cag tgg gcc ttg tct gct ggg aac 454  
Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly Asn  
20 25 30ggc tcg tca gag gtg gaa gtg gta ccc ttc cag gaa gtg tgg ggc cgc 502  
Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly Arg  
35 40 45agc tac tgc cgg gcg ctg gag agg ctg gtg gac gtc gtg tcc gag tac 550  
Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu Tyr  
50 55 60 65ccc agc gag gtg gag cac atg ttc agc cca tcc tgt gtc tcc ctg ctg 598  
Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu Leu  
70 75 80cgc tgc acc ggc tgc tgc ggc gat gag aat ctg cac tgt gtg ccg gtg 646  
Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro Val  
85 90 95gag acg gcc aat gtc acc atg cag ctc cta aag atc cgt tct ggg gac 694  
Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly Asp  
100 105 110cgg ccc tcc tac gtg gag ctg acg ttc tct cag cac gtt cgc tgc gaa 742  
Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys Glu

| 115   | 120 | 125 |      |
|---|-----|-----|------|
| tgc cgg cct ctg cgg gag aag atg aag ccg gaa agg agg aga ccc aag     |     |     | 790  |
| Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro Lys     |     |     |      |
| 130   | 135 | 140 | 145  |
| ggc agg ggg aag agg agg aga gag aag cag aga ccc aca gac tgc cac     |     |     | 838  |
| Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys His     |     |     |      |
|   | 150 | 155 | 160  |
| ctg tgc ggc gat gct gtt ccc cgg agg taa cccacccctt ggaggagaga       |     |     | 888  |
| Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg                                 |     |     |      |
|   | 165 | 170 |      |
| gaccccgcac ccggctcgtg tatttattac cgtcacactc ttcagtgact cctgctggta   |     |     | 948  |
| cctgccctct atttattagc caactgtttc cctgctgaat gcctcgtcc cttcaagacg    |     |     | 1008 |
| aggggcaggg aaggacagga ccctcaggaa ttcagtgcct tcaacaacgt gagagaaaga   |     |     | 1068 |
| gagaagccag ccacagaccc ctgggagctt ccgctttgaa agaagcaaga cacgtggcct   |     |     | 1128 |
| cgtgaggggc aagctaggcc ccagaggccc tggaggtctc caggggcctg cagaaggaaa   |     |     | 1188 |
| gaagggggcc ctgctacctg ttcttgggcc tcaggctctg cacagtcaag cagcccttgc   |     |     | 1248 |
| tttcggagct cctgtccaaa agtagggatg cggatcctgc tggggccgcc acggcctggc   |     |     | 1308 |
| tgggtgggaag gccggcagcg ggccggagggg atccagccac ttccccctct tcttctgaag |     |     | 1368 |
| atcagaacat tcagctctgg agaacagtgg ttgcctgggg gcttttgcca ctccttgtcc   |     |     | 1428 |
| cccgtgatct cccctcacac ttgccaattt gcttgtactg ggacattgtt ctttccggcc   |     |     | 1488 |
| aaggtgccac caccctgccc ccctaagag acacatacag agtgggcccc gggctggaga    |     |     | 1548 |
| aagagctgcc tggatgagaa acagctcagc cagtggggat gaggtcacca ggggaggagc   |     |     | 1608 |
| ctgtgcgtcc cagctgaagg cagtggcagg ggagcagggt cccaagggc cctggcacc     |     |     | 1668 |
| ccacaagctg tccctgcagg gccatctgac tgccaagcca gattctcttg aataaagtat   |     |     | 1728 |
| tctagtgtgg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                         |     |     | 1768 |

<210> 50  
 <211> 170  
 <212> PRT  
 <213> human

<400> 50

Met Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly  
 20 25 30

Asn Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly  
 35 40 45

Arg Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu  
 50 55 60

Tyr Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu  
 65 70 75 80

Leu Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro  
 85 90 95

Val Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly  
 100 105 110

Asp Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys  
 115 120 125

Glu Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro  
 130 135 140

Lys Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys  
 145 150 155 160

His Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg  
165 170

<210> 51  
<211> 3874  
<212> DNA  
<213> human

<220>  
<221> CDS  
<222> (1).. (1902)  
<223>

<400> 51  
atg gct cac cta aag cga cta gta aaa tta cac att aaa aga cat tac 48  
Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr  
1 5 10 15

cat aaa aag ttc tgg aag ctt ggt gca gta att ttt ttc ttt ata ata 96  
His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Ile Ile  
20 25 30

gtt ttg gtt tta atg caa aga gaa gta agt gtt caa tat tcc aaa gag 144  
Val Leu Val Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu  
35 40 45

gaa tca agg atg gaa agg aac atg aaa aac aaa aac aag atg ttg gat 192  
Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp  
50 55 60

tta atg cta gaa gct gta aac aat att aag gat gcc atg cca aaa atg 240  
Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met  
65 70 75 80

caa ata gga gca cct gtc agg caa aac att gat gct ggt gag aga cct 288  
Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro  
85 90 95

tgt ttg caa gga tat tat aca gca gca gaa ttg aag cct gtc ctt gac 336  
Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp  
100 105 110

cgt cca cct cag gat tca aat gca cct ggt gct tct ggt aaa gca ttc 384  
 Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe  
 115 120 125

aag aca acc aat tta agt gtt gaa gag caa aag gaa aag gaa cgt ggg 432  
 Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly  
 130 135 140

gaa gct aaa cac tgc ttt aat gct ttc gca agt gac agg att tct ttg 480  
 Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu  
 145 150 155 160

cac cga gat ctt gga cca gac act cga cct cct gaa tgt att gaa caa 528  
 His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln  
 165 170 175

aaa ttt aag cgc tgc cct ccc ctg ccc acc acc agt gtc ata ata gtt 576  
 Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val  
 180 185 190

ttt cat aat gaa gcg tgg tcc acg ttg ctt aga act gtc cac agt gtg 624  
 Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val  
 195 200 205

ctc tat tct tca cct gca ata ctg ctg aag gaa atc att ttg gtg gat 672  
 Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp  
 210 215 220

gat gct agt gta gat gag tac tta cat gat aaa cta gat gaa tat gta 720  
 Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val  
 225 230 235 240

aaa caa ttt tct ata gta aaa ata gtc aga caa aga gaa aga aaa ggt 768  
 Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly  
 245 250 255

ctg atc act gct cgg ttg cta gga gca aca gtc gca aca gct gaa acg 816  
 Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr  
 260 265 270

ctc aca ttt tta gat gct cac tgt gag tgt ttc tat ggt tgg cta gaa 864  
 Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu  
 275 280 285

cct ctg ttg gcc aga ata gct gag aac tac acg gct gtc gta agt cca 912

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Pro  | Leu | Leu | Ala | Arg | Ile | Ala | Glu | Asn | Tyr | Thr | Ala | Val | Val | Ser | Pro |  |  |
| 290  |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |
| gat att gca tcc ata gat ctg aac acg ttt gaa ttc aac aaa cct tct 960  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Asp  | Ile | Ala | Ser | Ile | Asp | Leu | Asn | Thr | Phe | Glu | Phe | Asn | Lys | Pro | Ser |  |  |
| 305  |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |  |  |
| cct tat gga agt aac cat aac cgt gga aat ttt gac tgg agt ctt tca 1008 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Pro  | Tyr | Gly | Ser | Asn | His | Asn | Arg | Gly | Asn | Phe | Asp | Trp | Ser | Leu | Ser |  |  |
|  |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |
| ttt ggc tgg gag tcg ctt cct gat cat gag aag caa aga agg aaa gat 1056 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Phe  | Gly | Trp | Glu | Ser | Leu | Pro | Asp | His | Glu | Lys | Gln | Arg | Arg | Lys | Asp |  |  |
|  |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |  |
| gaa acc tac cca att aaa aca ccc act ttt gca gga gga ctt ttt tcc 1104 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu  | Thr | Tyr | Pro | Ile | Lys | Thr | Pro | Thr | Phe | Ala | Gly | Gly | Leu | Phe | Ser |  |  |
|  |     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     | 365 |     |     |     |  |  |
| ata tca aaa gaa tat ttt gag tat att gga agc tat gat gaa gaa atg 1152 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ile  | Ser | Lys | Glu | Tyr | Phe | Glu | Tyr | Ile | Gly | Ser | Tyr | Asp | Glu | Glu | Met |  |  |
|  |     |     | 370 |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |  |
| gaa atc tgg gga ggt gaa aat ata gaa atg tct ttc aga gta tgg caa 1200 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu  | Ile | Trp | Gly | Gly | Glu | Asn | Ile | Glu | Met | Ser | Phe | Arg | Val | Trp | Gln |  |  |
| 385  |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     | 400 |     |  |  |
| tgt ggt ggg cag ttg gag att atg cct tgc tct gtt gtt gga cat gtt 1248 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Cys  | Gly | Gly | Gln | Leu | Glu | Ile | Met | Pro | Cys | Ser | Val | Val | Gly | His | Val |  |  |
|  |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |  |
| ttt cgc agc aaa agc cct cat agc ttt cca aaa ggc act cag gtg att 1296 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Phe  | Arg | Ser | Lys | Ser | Pro | His | Ser | Phe | Pro | Lys | Gly | Thr | Gln | Val | Ile |  |  |
|  |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |  |
| gct aga aac caa gtt cgc ctt gca gaa gtc tgg atg gat gaa tac aag 1344 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ala  | Arg | Asn | Gln | Val | Arg | Leu | Ala | Glu | Val | Trp | Met | Asp | Glu | Tyr | Lys |  |  |
|  |     |     | 435 |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |  |
| gaa ata ttt tat agg aga aat aca gat gca gca aaa att gtt aaa caa 1392 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu  | Ile | Phe | Tyr | Arg | Arg | Asn | Thr | Asp | Ala | Ala | Lys | Ile | Val | Lys | Gln |  |  |
|  |     |     | 450 |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |  |
| aaa gca ttt ggt gat ctt tca aaa aga ttt gaa ata aaa cac cgt ctt 1440 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Lys  | Ala | Phe | Gly | Asp | Leu | Ser | Lys | Arg | Phe | Glu | Ile | Lys | His | Arg | Leu |  |  |



| 465   | 470 | 475 | 480 |      |
|---|-----|-----|-----|------|
| cgg tgt aaa aat ttt aca tgg tat ctg aac aac att tat cca gag gtg   |     |     |     | 1488 |
| Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val   |     |     |     |      |
|   | 485 | 490 | 495 |      |
| tat gtg cca gac ctt aat cct gtt ata tct gga tac att aaa agc gtt   |     |     |     | 1536 |
| Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val   |     |     |     |      |
|   | 500 | 505 | 510 |      |
| ggt cag cct cta tgt ctg gat gtt gga gaa aac aat caa gga ggc aaa   |     |     |     | 1584 |
| Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys   |     |     |     |      |
|   | 515 | 520 | 525 |      |
| cca tta att atg tat aca tgt cat gga ctt ggg gga aac cag tac ttt   |     |     |     | 1632 |
| Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe   |     |     |     |      |
|   | 530 | 535 | 540 |      |
| gaa tac tct gct caa cat gaa att cgg cac aac atc cag aag gaa tta   |     |     |     | 1680 |
| Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu   |     |     |     |      |
|   | 545 | 550 | 555 | 560  |
| tgt ctt cat gct gct caa ggt ctc gtt cag ctg aag gca tgt acc tac   |     |     |     | 1728 |
| Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr   |     |     |     |      |
|   | 565 | 570 | 575 |      |
| aaa ggt cac aag aca gtt gtc act gga gag cag ata tgg gag atc cag   |     |     |     | 1776 |
| Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln   |     |     |     |      |
|   | 580 | 585 | 590 |      |
| aag gat caa ctt cta tac aat cca ttc tta aaa atg tgc ctt tca gca   |     |     |     | 1824 |
| Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala   |     |     |     |      |
|   | 595 | 600 | 605 |      |
| aat gga gag cat cca agt tta gtg tca tgc aac cca tca gat cca ctc   |     |     |     | 1872 |
| Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu   |     |     |     |      |
|   | 610 | 615 | 620 |      |
| caa aaa tgg ata ctt agc caa aat gat taa gtgttcctta aaattaagtt     |     |     |     | 1922 |
| Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp                               |     |     |     |      |
|   | 625 | 630 |     |      |
| gaaaaaggaa atattctttc tcataaaact gtgactaggc atacactgta gtttttgaaa |     |     |     | 1982 |
| attatgcaaa agcagctaaa tgtaacttat tccaagtgca tttttcttat ttatatcttt |     |     |     | 2042 |

atgtagcact actacagaaa ttctgcaagt ttctgtttca aagcacaata actagtaata 2102  
ccaaagacta tttcaaaatg tccagatgta ggggaagaga tgtttacagt atgatgaaaa 2162  
taattttcca agtaaagtga tgtttggtg tttgtacac ttagggatat atatatatag 2222  
ctacattcac aactcaciaa tttaaaatat ttccctagt tttttggggg gataggaaga 2282  
aagatttggt actgtatttt tttactaca taaaaataga tcaataaatg tcagcattgg 2342  
cctctgtgta caaaccaaga gttttacag atccagaatt tattagtta aaatgcaggt 2402  
gaactttttt ttgcgtttgg tttactgtc tgtcaaagt ttccctaac atgaaactga 2462  
ataaggagaa gagtattttt aacacttaa tttcttgca aattttaaaa catttttag 2522  
tctgtaatac actccactg aagcactta gtcttcctta aatgactttt cttagtaat 2582  
gatactgtgt gttttcccaa agcacttta aaaaaattt tataaattac tatctgttga 2642  
aaagggtgcc ttttcctttc ttctagtatt tttttctta ccaaattca ctaatcttga 2702  
atgtttgtga tattaaattt caaatgcaga atacttgact catttaaagc taaattttgt 2762  
tactgattca attataattg taatggattt ttgactttgt aatggattct tttcatcaa 2822  
aagccttatt attttttate tatgtggaaa acacaataaa aaatcctcaa cactattgta 2882  
atcatttggt taagtgtta ttctctttt gggtaaaatc tgtaattgat aataggtggg 2942  
ggaaaatgaa ttttgatgc tgaatttcta agcgctatt gtttgtaaaa ccatcagata 3002  
ttcttatgg cacaaaaaat gaggaatagc aaaattcctg tttcaatat ttagaaaatt 3062  
ttgtattaat ttctgataaa gttccttaag catctgatag aatgatgtt taaaaaatt 3122  
tgacgcttgc ttaggagatt taccactttt ttttttggt tttcgtcatt ttatatttag 3182  
atctcctgta ttctgttcc cgaagtaaaa tacgatcggg ttcatatttt aaatctggca 3242  
gagcctcagc tgtacgaaaa agagcatata ctggttattg accctatctt ctcatgttt 3302  
gtttgtaagt ttgaattgt attaaaaagc ctgcattctg agctggacat ggtggctcag 3362

cttctaattcc cagcactttg gtaggcaaag gtgggaggat catttgagct caggagttcc 3422  
 agaccagcct gggcaacata gcaaaatctc atctctacaa aaagtaaaaa ttaaaaaatg 3482  
 aaattaaaaa taaaattacc taggtgtggt ggcacgcac ttagttcca gctatacagg 3542  
 aaggtgaggc agaagcattg cttgagcttg ggagatcgag gctacagtga gctatgatta 3602  
 caccactgca cttcagcttg tgtgactgag caagactctt tcaaaaaaaaa aaaaaagcct 3662  
 acattctcca gttgattatt tccaactaat gtgtattatg tgcctaattt tctatcagaa 3722  
 gttgtattaa gcccgttttc aactgctgt taaagacata cctgagactg ggtaatttat 3782  
 aaagaaaaat aggttcaatg gaccacagg tccgcgtggc tggggaagct tcacaatcat 3842  
 ggcggaaggt gaaagcatgt cttacgtgga ag 3874

<210> 52  
 <211> 633  
 <212> PRT  
 <213> human

<400> 52

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr  
 1 5 10 15

His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Ile Ile  
 20 25 30

Val Leu Val Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu  
 35 40 45

Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp  
 50 55 60

Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met  
 65 70 75 80

Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro  
85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp  
100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe  
115 120 125

Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly  
130 135 140

Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu  
145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln  
165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val  
180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val  
195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp  
210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val  
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly  
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr  
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu  
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro  
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser  
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser  
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp  
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser  
355 360 365

Ile Ser Lys Glu Tyr Phe Glu Tyr Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met  
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln  
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val  
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Ser Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile  
420 425 430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys

435 440 445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln  
450 455 460

Lys Ala Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys His Arg Leu  
465 470 475 480

Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val  
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val  
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys  
515 520 525

Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe  
530 535 540

Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu  
545 550 555 560

Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr  
565 570 575

Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln  
580 585 590

Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala  
595 600 605

Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu  
610 615 620

Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp  
625 630

<210> 53  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 53  
ccgcacgaca accgcaccat

20

<210> 54  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 54  
cgctccggcc cacaaatctc

20

<210> 55  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 55  
ctccaatcgt ccctacagtc g

21

<210> 56  
<211> 19  
<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 56

ccaagctatc acctcggcc

19

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 57

tgtttctgca atggtgaggt g

21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 58

gcggtccaa gacttcctaa t

21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 59

gctgccctaa agccaaactc t

21



<210> 60  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 60  
agaggacagg gaggatcaag ttc

23

<210> 61  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 61  
tggcgacact taccgagctt

20

<210> 62  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 62  
ccatgcccct tgtagtagct gta

23

<210> 63  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 63

cttgactgtg gttactgctg atca

24

<210> 64  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 64  
gtatccaccg aatgtgaaaa cgt

23

<210> 65  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 65  
tgtccctcgg aaaaactggt

20

<210> 66  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 66  
agccaccgtt catggtctct

20

<210> 67  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 67

agaacggcac gcctacgat

19

<210> 68

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 68

aggtagcctt tgctgtactc atcat

25

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 69

tcacctgatt cttgcgtgct

20

<210> 70

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 70

ctgtgggtta ttatcaatct tgtttctt

28

<210> 71

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 71

gcatgtacaa tggctgcgc

19

<210> 72

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 72

caagagctgt aaacggcgg

19

<210> 73

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 73

gagacaccat tgagacttga ccag

24

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 74

caccaagatg aaggttcggg

20

<210> 75  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 75  
tgtgacagcc agctcgaaaa c 21

<210> 76  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 76  
tggagagcca agacttttcc a 21

<210> 77  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 77  
gcctgccatt ctcagcaaa 19

<210> 78  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> synthetic oligonucleotide

<400> 78

acactgaatc caccaggac a

21

<210> 79

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 79

caagtccttc cggcatgaa

19

<210> 80

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 80

ccaaaatcac ccttcctttg c

21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 81

cttgacaaca cagcagcgtc a

21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 82

acttgaagat gtggaggccc a

21

<210> 83

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 83

tggtaagaa agcaccaatg c

21

<210> 84

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 84

ccacacacgc catctttctt c

21

<210> 85

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 85

ttgtctataa caccgcctt g

21

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 86

cggcgtggaa aataggagag t

21

<210> 87

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 87

aggagaagaa gctggcagga g

21

<210> 88

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 88

cttgatggcg ttggtgagc

19

<210> 89

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 89

tgggtaccgt atgcctcga

19



<210> 90

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 90

tgtattcaaa ggtgggccg

19

<210> 91

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 91

tgctgggaca tgtaccgtca t

21

<210> 92

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 92

ccagatgcgg tagccatca

19

<210> 93

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 93

gccttctctg tgcacggag

19

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 94

gtgagaccag cccaaagaca c

21

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 95

atgggagttg gtagggaccg

20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 96

catgggaggg tgatccactt

20

<210> 97

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 97

ggctgcattg aaggcatgt

19

<210> 98

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 98

aagggcaaac tccacaggc

19

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 99

ttacccggaa gcgtatgtgc

20

<210> 100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 100

gcctccctgg ttattctcac c

21

<210> 101

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 101

gcggccgcac catgaggggc aaccactga tc

32

<210> 102

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 102

gcggccgcct agaaggcact gttccatga

29

<210> 103

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 103

gacgcgttgc ggccgcagca tggcggatac cggctt

36

<210> 104

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 104

aaaggatggc ggccgctcac tcgctgtcga atttga

36

<210> 105

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 105

gcggccgcag catggaccgc gcggggcgc

29

<210> 106

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 106

atgcatctag acagaaggcc ttggaggag

29

<210> 107

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 107

gcggccgcag gatgggatgc gtgaagtcca gg

32

<210> 108

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 108

gcggccgctc aaggctgctg ctggaactgg ctctcagtgg ccgt

44

<210> 109

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 109

gcggccgcag aatggctcac cttaaggac ta

32

<210> 110

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 110

gcggccgctt attcattttg gctaaaaatc ca

32

<210> 111

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 111

cggagcatgg cggataccgg cttgcgccgc gtg

33

<210> 112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 112

gcgcaagccg gstatccgcca t

21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 113

auggcggaua ccggcuugcg c

21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic oligonucleotide

<400> 114

gcgcaagccg guaucgcca u

21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Genbank/EMBL/DDBJ/Swissprot/PIR/Geneseq  
WPIDS/BIOSIS/BIOTECHABS/MEDLINE/CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                  |
|---------------|---|--|
| <u>Y</u><br>A | JP 10-309148 A (Tadamitsu KISHIMOTO),<br>24 November, 1998 (24.11.98),<br>(Family: none)  | <u>5-7</u><br>1-4, 8, 10-29,<br>31-40  |
| <u>Y</u><br>A | ENOMOTO, H. et al., Cbfa1 is a positive<br>regulatory factor in chondrocyte maturation,<br>J.Biol.Chem., 2000, Vol.275, pages 8695 to<br>8702                     | <u>5-7</u><br>1-4, 8, 10-29,<br>31-40  |
| <u>Y</u><br>A | KAMIYA, N. et al., Establishment of a novel<br>chondrocytic cell line N1511 derived from<br>p53-null mice, J.Bone Miner.Res., 2002,<br>Vol.17, pages 1832 to 1842 | <u>6, 7</u><br>1-5, 8, 10-29,<br>31-40 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 January, 2005 (13.01.05)

Date of mailing of the international search report  
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015879

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.                          |
|---------------|--|--|
| <u>X</u><br>A | Carson-Walter, E.B. et al., Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans, Cancer Res., 2001, Vol.61, pages 6649 to 6655   | 8,10-25,31,<br>34<br>1-7,26-29,<br>32,33,35-40 |
| <u>X</u><br>A | Pennica, D. et al., WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 1998, Vol.95, pages 14717 to 14722  | 8,10-25,31,<br>34<br>1-7,26-29,<br>32,33,35-40 |
| <u>X</u><br>A | OKAZAKI, N. et al., Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA gene: III. the complete nucleotide sequences of 500 mouse KIAA-homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries, DNA Res., 2003 August, Vol.10, pages 167 to 180 | 8,10-25,31,<br>34<br>1-7,26-29,<br>32,33,35-40 |
| <u>X</u><br>A | Klemsz, M.J. et al., Nucleotide sequence of the mouse hck gene, Nucleic Acids Res., 1987, Vol.15, page 9600  | 8,10-25,31,<br>34<br>1-7,26-29,<br>32,33,35-40 |
| <u>X</u><br>A | Zara, J. et al., Cloning and expression of mouse UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-T3, Biochem.Biophys.Res. Commun., 1996, Vol.228, pages 38 to 44   | 8,10-25,31,<br>34<br>1-7,26-29,<br>32,33,35-40 |
| A             | Kuang P.P. et al., NF-kappaB induced by IL-1beta inhibits elastin transcription and myofibroblast phenotype, Am.J.Physiol. Cell.Physiol., 2002, Vol.283, p.C58-C65   | 1-8,10-29,<br>31-40                            |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/015879

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 30 and parts of 31 to 36  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
The compound as claimed in claim 30 is specified by "a screening method as claimed in any of claims 26 to 29" and, therefore, involves any compounds obtained by the screening method. (continued to extra sheet)
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The only one matter common to claims 1 to 7 and claims 8 to 40 resides in relating to a gene the expression of which is induced or inhibited by a transcriptional factor relating to pathological conditions.

However a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfa1 (i.e., a transcriptional factor relating to pathological conditions) has been publicly known, as reported in a document Mol. Cell. Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442. Thus, the above matter cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. There is no other matter common to claims 1 to 7 and claims 8 to 40 seemingly being a special (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
Claims 1 to 7 and the parts relating to the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 15 and 25 in claims 8, 10 to 29 and 31 to 40.
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/015879

Continuation of Box No.II-2 of continuation of first sheet(2)

However, no specific example of the compound obtained by the screening method is presented in the description. Thus, claim 30 is neither disclosed in the meaning within PCT Article 5 nor supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it is completely unknown what specific compounds are involved and what are not. Namely, the above claim is extremely unclear and does not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, no meaningful search can be made on the invention as set forth in claim 30 and the inventions as set forth in the parts of claims 31 to 36 depending on claim 30.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2.

Such being the case, the inventions according to claims 1 to 7 and the inventions according to claims 8 to 40 cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

The polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25 and human homologs thereof as claimed in claims 8 to 40 have no chemical structure or function in common but are common to each other exclusively in being a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfa1.

However a polynucleotide the expression of which is induced by the expression of Runx2/Cbfa1 has been publicly known, as reported in a document Mol. Cell. Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442. Thus, the above matter cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. There is no other matter common to the inventions relating to polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25 as claimed in claims 8 to 40 seemingly being a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2.

Such being the case, these inventions cannot be considered as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Namely, it is recognized that there are 13 groups of inventions respectively relating to 13 polynucleotides differing from each other.

Such being the case, claims 1 to 40 have 14 groups of inventions relating respectively to claims 1 to 7 and the polynucleotides having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 and 25.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C12N15/00, C12Q1/68, C12N5/10, C07K14/46, A61K38/17, A61P19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

Genbank/EMBL/DBJ/Swissprot/PIR/Geneseq  
WPIDS/BIOSIS/BIOTECHABS/MEDLINE/CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号               |
|-----------------|--|--------------------------------|
| <u>Y</u><br>A   | JP 10-309148 A (岸本忠三) 1998.11.24 (ファミリーなし)   | 5-7<br>1-4, 8, 10-29,<br>31-40 |
| <u>Y</u><br>A   | Enomoto H. et al., Cbfa1 is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation, J. Biol. Chem., 2000, Vol. 275, p. 8695-8702 | 5-7<br>1-4, 8, 10-29,<br>31-40 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 01. 2005

国際調査報告の発送日

01. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J.P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

深草 亜子

4 B

9 5 4 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

| C (続き) 関連すると認められる文献 |   |   |
|---------------------|---|---|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                                    |
| <u>Y</u><br>A       | Kamiya N.et al., Establishment of a novel chondrocytic cell line N1511 derived from p53-null mice, J.Bone Miner.Res., 2002, Vol.17, p.1832-1842   | 6, 7<br>1-5, 8, 10-29,<br>31-40                     |
| X<br><u>—</u><br>A  | Carson-Walter,E.B.et al., Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans, Cancer Res., 2001, Vol.61, p.6649-6655   | 8, 10-25, 31,<br>34<br>1-7, 26-29,<br>32, 33, 35-40 |
| X<br><u>—</u><br>A  | Pennica,D.et al., WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1998, Vol. 95, p.14717-14722   | 8, 10-25, 31,<br>34<br>1-7, 26-29,<br>32, 33, 35-40 |
| X<br><u>—</u><br>A  | Okazaki N.et al, Prediction of the coding sequences of mouse homologues of KIAA gene: III. the complete nucleotide sequences of 500 mouse KIAA-homologous cDNAs identified by screening of terminal sequences of cDNA clones randomly sampled from size-fractionated libraries, DNA Res., 2003 Aug., Vol.,10, p.167-180 | 8, 10-25, 31,<br>34<br>1-7, 26-29,<br>32, 33, 35-40 |
| X<br><u>—</u><br>A  | Klemsz,M.J.et al., Nucleotide sequence of the mouse hck gene, Nucleic Acids Res., 1987, Vol.15, p.9600  | 8, 10-25, 31,<br>34<br>1-7, 26-29,<br>32, 33, 35-40 |
| X<br><u>—</u><br>A  | Zara,J.et al., Cloning and expression of mouse UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-T3, Biochem.Biophys.Res.Comm., 1996, Vol.228, p.38-44  | 8, 10-25, 31,<br>34<br>1-7, 26-29,<br>32, 33, 35-40 |
| A                   | Kuang P.P.etal., NF-kappaB induced by IL-1beta inhibits elastin transcription and myofibroblast phenotype, Am.J.Physiol.Cell.Physiol., 2002, Vol.283, p.C58-C65   | 1-8, 10-29, 31<br>-40                               |

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 30及び31-36の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲30に記載の化合物は、「請求項26～29のいずれかに記載のスクリーニング方法」によって特定されており、当該スクリーニング方法で得られるあらゆる化合物を包含するものである。  
(特別ページに続く)
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-7と、請求の範囲8-40は、病態に関連した転写因子により発現が誘導又は抑制される遺伝子に関連するという点においてのみ共通する。

しかしながら、病態に関連した転写因子であるRunx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドは、文献Mol.Cell.Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442にも記載されているように公知であるから、当該事項はPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴ではない。そして、請求の範囲1-7と、請求の範囲8-40の間には、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

よって、請求の範囲1-7と、請求の範囲8-40は単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明とすることはできない。

(特別ページに続く)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。  
請求の範囲1-7、及び請求の範囲8、10-29、31-40のうち配列番号1、3、5、15、25に示される塩基配列に関する部分
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第Ⅱ欄 2. の続き

しかしながら、明細書には、当該スクリーニング方法で得られる化合物としての具体的なものが一切記載されていないから、請求の範囲30は、PCT第5条の意味での開示を欠き、また、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても具体的にどのような化合物が包含され、どのような化合物が包含されないのかが全く不明であって、前記請求の範囲は著しく不明確であり、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

したがって、請求の範囲30、及び請求の範囲31-36のうち請求の範囲30を引用する部分に記載された発明について有意義な調査をすることができない。

## 第Ⅲ欄 の続き

請求の範囲8-40に記載された配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチド及びそのヒトホモログは、共通の化学構造や機能を有するものでなく、Runx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドであるということにおいてのみ共通する。

しかしながら、Runx2/Cbfa1の発現によって発現が誘導されるポリヌクレオチドは、文献Mol.Cell.Biol., 1999, Vol.19, p.4431-4442にも記載されているように公知であるから、当該事項はPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴ではない。そして、請求の範囲8-40に記載された、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドに関する発明の間には、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

よって、これら一群の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとはいえず、異なった13個のポリヌクレオチドに関する13個の発明からなる発明群であると認める。

したがって請求の範囲1-40には、請求の範囲1-7、及び配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25に示される塩基配列を有するポリヌクレオチドのそれぞれという、14の発明が記載されている。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**